ENTWICKLUNG MENSCHLICHER TUMORE AUF NACKTMÄUSEN (NMRI - nu/nu) IN ABHÄNGIGKEIT VOM VITAMIN B6

Carsten Timm

Diss.
Berlyn
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549619_0076

Aus dem Institut für Versuchstierkunde und Versuchstierkrankheiten der Freien Universität Berlin und
der Tierversuchsanlage des Klinikums der
Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main

ENTWICKLUNG MENSCHLICHER TUMORE

AUF NACKTMÄUSEN (NMRI - nu/nu)

IN ABHÄNGIGKEIT VOM VITAMIN B6

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Carsten Timm
aus Bargstedt/Holstein

Berlin 1984

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Fachbereichssprecher: Prof. Dr. Hörchner

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Wilk
2. Gutachter: Priv. Doz. Dr. H.P. Fortmeyer

Tag der Promotion 20. 12. 1985

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Schrifttum	3
2.1	Die Bedeutung der Ernährung für das Entstehen und die Entwicklung von Tumoren	3
2.1.1	Ernährung und Kanzerogenese	3
2.1.2	Alimentäre Situation und menschliche Tumoren	6
2.1.3	Ernährungsbedingte Einflüsse auf spontane und induzierte Tumoren bei Versuchstieren	9
2.1.4	Ernährungseinflüsse auf menschliche Tumoren im Heterotransplantat auf thymusaplastischen Mäusen	13
2.2	Das Nacktmausmodell	16
3.	Eigene Untersuchungen	22
3.1	Material und Methoden	22
3.1.1	Eingesetzte Versuchstiere	22
3.1.2	Haltungsbedingungen für die Tiere	22
3.1.3	Eingesetzte Futtermischungen und Therapeutika	23
3.1.4	Experimentaltumoren	31
3.1.5	Transplantationstechnik und Tumormessung	33
3.1.6	Absterberate	34
3.1.7	Nachweis eines bestehenden Vitamin B6- Mangels	34
3.1.8	Gefriertrocknung	37
3.1.9	Statistische Voruntersuchung und Auswertungsmethode	37
3.2	Versuchsergebnisse	38
3.2.1	Nachweis eines bestehenden Vitamin B6-Mangels bei der Maus (Vorversuch)	38
3.2.2	Fütterung von Futtermischungen mit normalem und reduziertem Vitamin B6-Gehalt	40
3.2.2.1	Mammakarzinom S.C.	40
3.2.2.2	Mammakarzinom D.Z.	44
3.2.2.3a	Mammakarzinom J.E.	46
3.2.2.3b	Mammakarzinom J.E. (Wiederholung)	47
3.2.2.4	Blasenpapillom B.P.	49
3.2.2.5	Mammakarzinom B.M.	50

3.2.2.6a	Mammakarzinom C.H.	52
3.2.2.6b	Mammakarzinom C.H. (Wiederholung)	53
3.2.2.7	Mammakarzinom W.O.	55
3.2.2.8a	Mammakarzinom S.I.	56
3.2.2.8b	Mammakarzinom S.I. (Wiederholung)	58
3.2.2.9	Mammakarzinom H.Z.	59
3.2.2.10a	Mammakarzinom S.T.	62
3.2.2.10b	Mammakarzinom S.T. (Wiederholung)	63
3.2.3	Einfluß eines Vitamin B6-Überangebotes auf das Tumorwachstum	68
3.2.3.1	Mammakarzinom C.H.	68
3.2.3.2a	Mammakarzinom J.E.	71
3.2.3.2b	Mammakarzinom J.E.	73
3.2.3.3a	Mammakarzinom S.T.	75
3.2.3.3b	Mammakarzinom S.T.	77
3.2.4	Einfluß eines Vitamin B6-Antagonisten auf das Wachstum von Mammakarzinomen mit Vitamin B6-'response'	80
3.2.4.1	Mammakarzinom C.H.	80
3.2.4.2	Mammakarzinom J.E.	82
4.	Diskussion	84
5.	Zusammenfassung	94
	Summary	95
6.	Literaturverzeichnis	96

1. Einleitung

Es wird zunehmend deutlicher, daß zu den vielfältigen Faktoren, die die Krebsentstehung mitbestimmen, nicht zuletzt auch Ernährungsfaktoren zu zählen sind. Daneben ist wahrscheinlich, daß sich die Entwicklung bereits bestehender Neoplasien gleichfalls in Abhängigkeit von nutritiven Faktoren vollzieht. Am menschlichen Patienten werden derartige Einflüsse immer wieder vermutet, lassen sich bisher bei ihm jedoch kaum exakt nachweisen. Das hat mehrere Gründe, die zum Teil in der mangelnden Vergleichbarkeit der Individualtumoren und der in diesem Zusammenhang wichtigen Patientenanamnese liegen. Vor allem aber fehlt es an langen Beobachtungszeiten, während derer die Patienten therapeutisch unbeeinflußt bleiben, da in der Regel ja die Notwendigkeit einer Behandlung besteht. Dagegen ließen sich schon in den Anfängen der Krebsforschung in Versuchen mit Tiertumoren vielfältige und zum Teil recht deutliche Ernährungseinflüsse auf deren Wachstum feststellen.

Seit einiger Zeit besteht nun die Möglichkeit, exakte und reproduzierbare Untersuchungen zum Verhalten und zur Beeinflußbarkeit menschlichen Tumorgewebes selbst durchzuführen. Dies geschieht an Transplantaten auf Nacktmäusen. Diese sind auf Grund eines erblichen Immundefektes, einer Thymusaplasie, nicht in der Lage, transplantierte Fremdgewebe zu erkennen und abzustoßen.

Man kann das Modell der auf Nacktmäuse transplantierten menschlichen Tumore zu mannigfaltigen Untersuchungen einsetzen. Dies geschieht derzeit auch in großem Maße, wobei allgemein Therapieversuchen das größte Interesse gilt. Die Arbeitsgruppe, zu der ich gehöre, nutzt das Modell seit einigen Jahren nun auch zu Untersuchungen über die mögliche Bedeutung nutritiver Faktoren für die Entwicklung menschlicher Tumore. Es zeigte sich, daß die bei Tiertumoren schon seit langem gesicherten und zum Teil sehr starken Abhängigkeiten von bestimmten Nährstoffen oder der Energiezufunr genauso auch beim menschlichen Tumorgewebe nachgewiesen werden können.

In orientierenden Untersuchungen erwies sich, daß ein Teil der auf Nacktmäusen passagierten menschlichen Mammakarzinome in seiner Wachstumsgeschwindigkeit von Vitaminen des B-Komplexes, und dabei wohl vor allem vom Vitamin B6 abhängig ist. Da dies von möglicher klinischer Relevanz sein könnte, erhielt ich die Aufgabe, durch systematische Untersuchungen an einer größeren Zahl von Mammakarzinomen zur Klärung dieser Stoffwechselbesonderheit beizutragen.

2. Schrifttum

2.1 Die Bedeutung der Ernährung für das Entstehen und die Entwicklung von Tumoren.

Beim Krebsgeschehen nimmt die Ernährungssituation des Patienten offensichtlich eine besondere Stellung ein. Daher sind die Beziehungen zwischen dem nutritiven Status eines Organismus und der Kanzerogenese, sowie die Abhängigkeit des Tumorwachstums von Ernährungseinflüssen für die Forschung von großem Interesse. Unter anderem wird versucht, das Krebsgeschehen entweder durch ein Überangebot oder durch einen Mangel an bestimmten Nahrungsbestandteilen zu beeinflussen.

2.1.1. Ernährung und Kanzerogenese.

Eine verhältnismäßig große Zahl von Untersuchungen befaßt sich mit der möglichen Beeinflußbarkeit der Tumorentstehung durch Nahrungskomponenten. Schon einige Beispiele lassen die Vielfalt und die Bedeutung dieses Problemkreises erkennen.
Beim Menschen können sich Erkenntnisse über nutritive Einflüsse auf die Kanzerogenese lediglich auf epidemiologische Untersuchungen stützen. So belegen CARROLL und KHOR (1975) sowie DRASAR und IRVING (1973) das Bestehen einer starken Korrelation zwischen der Fettaufnahme und dem Auftreten von Brust- und Colontumoren.

Lungenkarzinome bei Rauchern treten nach BJELKE (1975) deutlich häufiger bei Personen auf, die schlecht mit Vitamin A versorgt sind. In Studien von WALD et al. (1980) und KARK et al. (1981) wurden Serumproben von Patienten gesammelt und tiefgefroren. Nach Auftreten von Krebserkrankungen konnten die Proben dieser Patienten mit denen nicht erkrankter Personen aus derselben Studie hinsichtlich ihres Serum-Retinol-Gehaltes verglichen werden. Bei den Patienten mit den niedrigsten Serum-Retinol-Spiegeln waren die Krebserkrankungen am häufigsten zu verzeichnen.

Das Spurenelement Selen spielt eine Schlüsselrolle für die Aktivität der Glutathion-Peroxidase, eines Enzyms, das die Zelle vor oxidativen Schädigungen schützt (CHOW, 1979). Sowohl innerhalb der USA (SHAMBERGER et al., 1976), als auch weltweit (SCHRAUZER et al., 1977) gibt es geographisch begrenzbare Zonen, in denen sich eine direkte Korrelation zwischen einem besonders niedrigen Selengehalt der Böden und einem erhöhten Krebsrisiko erheben läßt.

Das Versuchstiermodell erlaubte eine genauere Erforschung der Beziehungen zwischen Tumorentstehung und Ernährung.

Einen direkten Zusammenhang zwischen dem Gehalt einer Diät an ungesättigten Fettsäuren und dem Entstehen einer Anzahl chemisch induzierbarer Tumoren bei Ratten sahen dabei CARROLL und KHOR (1971), wie auch REDDY et al. (1976, 1980). Ihre Befunde wurden von ROEBUCK et al. (1980) bestätigt.

Durch einen Zinkmangel der Nahrung gelang POSWILLO und COHEN (1971) die Hemmung einer chemischen Karzinogenese an Hamstern. Eine bedeutsame Reduktion spontan auftretender Brusttumoren bei C3H-Mäusen beobachteten SCHRAUZER und ISHMAEL (1974), nachdem sie das Trinkwasser der Tiere über 15 Monate mit 2 ppm Selenit substituiert hatten. Den gleichen Schutzeffekt des Selens sahen MEDINA und SHEPHERD (1980) sowie MEDINA (1982) bei der chemischen Kanzerogenese von Brusttumoren der Maus. Umgekehrt erreichten IP und SINHA (1981) ein erhöhtes Auftreten von Mammatumoren bei der Ratte durch eine Diät arm an Selen und reich an ungesättigten Fettsäuren.

Eine nicht unerhebliche Rolle bei der Tumorentstehung kommt offensichtlich auch den Vitaminen zu. Eine große Anzahl von Autoren betont den stark schützenden Effekt des Vitamin A bei Versuchen zur chemischen Induktion von Tumoren (u.a. CHU und MALMGREN, 1965; SAFFIOTI et al., 1967; SHAMBERGER, 1971; COHEN et al., 1976). Neuere Arbeiten verdeutlichen die Hemmwirkung des Beta-Carotins auf die künstlich erzeugten Tumoren. Dies gilt sowohl für chemisch erzeugte Gastrointestinaltumoren (SEIFTER et al., 1982), als auch für die Induktion von Hauttumoren durch UV-Licht oder chemische Substanzen (MATHEWS-ROTH, 1982). Ein Effekt hoher Gaben von Vitamin C auf die Kanzerogenese verschiedener Tumoren der Ratte ist nicht feststellbar oder gering (ABUL-HAJJ und KELLIHER, 1982; REDDY et al., 1982).

Die Befunde zur möglichen Beeinflussung chemischer Tumorinduktion durch einen Mangel an Vitamin E sind nicht einheitlich. So erreichten COOK und McNAMARA (1980) durch einen nutritiven Vitamin-E-Mangel eine Steigerung der Inzidenz von Colontumoren bei Mäusen, LEE und CHEN (1979) von Mammatumoren der Ratte. Dagegen sahen EPSTEIN et al. (1967) und NARAYAN (1970) keinerlei Auswirkung einer Vitamin-E-Unterversorgung auf die Induktion von Sarkomen bei der Maus bzw. Hepatomen bei der Ratte.

2.1.2 Alimentäre Situation und menschliche Tumoren.

Im Blut von Krebspatienten liegen nach SHAMBERGER et al. (1973) und McCONNELL et al. (1975) niedrigere Selengehalte vor als bei entsprechenden gesunden Kontrollpersonen. McCONNELL et al. (1980) fanden dies besonders bei Patienten mit Brusttumoren. Gleiche Befunde erhoben ADDINK und FRANK (1959) im Serum von Patienten mit malignen Tumoren. Hingegen ist der Zinkgehalt in bestimmten Arten menschlichen Tumorgewebes erhöht (MULAY et al. 1971). SCHWARTZ et al. (1974) verglichen normales und malignes Brustgewebe von neun Patientinnen. Sie fanden im neoplastischen Gewebe einen deutlich erhöhten Kupfergehalt.

Am Beispiel der Aminosäure Asparagin läßt sich die Abhängigkeit bestimmter Tumoren von für sie essentiellen Nahrungsfaktoren sehr gut veranschaulichen. Zur unterstützenden Behand-

lung der menschlichen Leukämie setzten SUTOW et al. (1971) erfolgreich das Enzym Asparaginase ein. Dieses hydrolytische Enzym besorgt den Abbau des Asparagins, das für bestimmte leukämische Tumoren essentiell ist und damit dem Tumor nicht mehr zur Verfügung steht.

In zunehmendem Maße hat man sich mit der Rolle der Vitamine im Tumorgeschehen des Menschen befaßt. Die Aussagen über den Wert einer Vitamin-C-Therapie bei menschlichen Tumoren sind kontrovers. CAMERON und PAULING (1976) erreichten bei verschiedenen Tumoren eine Verlängerung der Überlebenszeit ihrer Patienten. Dagegen konnten CREAGAN et al. (1979) keinen Effekt einer solchen Therapie erkennen.

Mit in vitro-Befunden belegten PRASAD und RAMA (1983), daß Vitamin E die wachstumshemmende Wirkung von Zytostatika in Zellkulturen einiger menschlicher Tumoren verstärken kann. Das Ausmaß der Hemmung war dabei abhängig von der Tumorart, dem Zytostatikum und der chemischen Verbindung, in der das Vitamin zur Anwendung kam.

Deutlich abgesenkte Spiegel des Plasma-Pyridoxalphosphats fanden POTERA et al. (1977) bei Patientinnen mit Brustkrebs, verglichen mit gleichaltrigen Kontrollpersonen. Sie werteten dies als Ausdruck eines schlechteren Vitamin-B6-Status. In einer Studie an Patientinnen mit Mammatumoren stellten LEKLEM et al. (1979) dann eine Abhängigkeit der Tumorentwicklung bzw. Rezidivbildung von der Vitamin-B6-Versorgung fest.

Mit hohen Dosen des Vitamin-B6-Antagonisten 4-Deoxypyridoxin erzeugten WEIR und MORNINGSTAR (1954) einen Pyridoxinmangel bei vier normal ernährten Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie. In allen Fällen beobachteten sie eine Reduktion der im peripheren Blut zirkulierenden unreifen lymphoiden Zellen. Eine vorübergehende Remission der Krankheit gelang dagegen nur bei einem der Patienten.

Aus der Biochemie ist die wichtige Funktion des Vitamin B6 für den Tryptophanstoffwechsel bekannt. Einige Autoren beobachteten einen abnormen Eiweiß- und Tryptophanmetabolismus bei einem hohen Prozentsatz von Patienten mit Mammatumoren (ROSE, 1967; DAVIS et al. 1973; BELL et al. 1975).

In Bezug auf Patienten mit Blasenkrebs und deren Tryptophanstoffwechsel sind die Aussagen dagegen unterschiedlich. So fanden PRICE und BROWN (1962) sowie BROWN et al. (1972) eine vollkommen normale Exkretion von Tryptophanmetaboliten nach einem Tryptophan-Belastungstest. BROWN et al. (1960; 1969) sowie GAILANI et al. (1973) berichteten hingegen, daß 40-50% der Patienten mit spontanen Blasentumoren einen abnormen Tryptophanstoffwechsel aufwiesen. BIEHL und VILTER (1954) gelang es, einen Vitamin-B6-Mangel bei Testpersonen durch die tägliche Gabe des Vitamin-B6-Antagonisten Isoniazid (Isonikotinsäurehydrazid) zu erzeugen. Der Nachweis dafür wurde über den gemessenen Anstieg der Xanthurensäure im Harn nach Tryptophanbelastung erbracht.

2.1.3 Ernährungsbedingte Einflüsse auf spontane und induzierte Tumoren bei Versuchstieren.

Exakten Feststellungen zum Komplex Tumor und Ernährung sind am menschlichen Patienten u.a. aus ethischen Gründen Grenzen gesetzt. Deshalb konzentrierte sich die Forschung auf Untersuchungen an Tiermodellen. Bei sorgfältiger Planung und Durchführung erreicht man hier eine Reproduzierbarkeit der Bedingungen und somit eine gute Vergleichbarkeit von Ergebnissen. Als Modell eignen sich sowohl spontan auftretende wie auch künstlich induzierte transplantable Tumoren. Aus der Vielzahl der Untersuchungen sollen einige Beispiele genannt werden.

In einer Studie an Ratten mit transplantablen Adenocarzinomen stellte STEIN (1982) bei Erreichen bestimmter Tumorgrößen einen Anstieg des Proteingesamtumsatzes fest. Dagegen war die Synthese des Muskeleiweißes verringert. JOSE und GOOD (1973) fanden bei Mäusen im Mangel an essentiellen Aminosäuren Veränderungen der Immunantwort auf transplantierte Tumoren. Durch einen selektiven Mangel an den Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin gelang es JENSEN und Mitarbeitern (1973) neben einer Beeinflussung des Tumorwachstums auch Änderungen in der Tumormorphologie hervorzurufen.

Ein erhöhter Gehalt an ungestättigten Fettsäuren in der Diät führte zu einem verstärkten Wachstum transplantabler Mammatumoren bei Maus und Ratte. So erreichten HILLGARD und ABRAHAM

(1979) schon durch den Zusatz von nur 0,1% Linolsäure einen deutlichen Effekt gegenüber fettfreien Futtermischungen. An Mammatumoren der Ratte demonstrierten KIDWELL und Mitarbeiter (1978) eine Abhängigkeit des Tumorwachstums von ungesättigten Fettsäuren. Gleiches fanden HOPKINS und WEST (1977) für dieselbe Tumorart auf Mäusen.

Einen Einfluß auf Experimentaltumoren vermögen gegebenenfalls auch Mineralsalze und Spurenelemente auszuüben. RYAN et al. (1969) erzielten eine Wachstumsregression von Ascites-Tumorzellen bei Ratten, sowohl durch Herabsetzen des Magnesium- wie auch des Kaliumangebotes. Gleichgerichtete Befunde erhoben YOUNG und PARSONS (1977) an Yoshida- und Walker-Tumoren auf Ratten.

Zum anderen beobachteten mehrere Autoren eine Verminderung des Tumorwachstums durch nutritiv erzeugten Zinkmangel. So berichteten De WYS et al. (1970) über die Wachstumshemmung eines Experimentaltumors der Ratte. McQUILTY et al. (1970) wiederholten diese Befunde am gleichen Modell. Vergleichbare Ergebnisse, hervorgerufen durch ein Zinkdefizit, erhielten BARR und HARRIS (1973) an jungen Mäusen mit Leukämie P-338, sowie DUNCAN und Mitarbeiter (1974) an transplantablen Hepatomen der Ratte.

Es zeigte sich, daß einigen Vitaminen neben ihrer Rolle bei der Kanzerogenese auch eine Bedeutung für das Schicksal und das Wachstum von Transplantationstumoren zukommt. Das besonde-

re Interesse einer Vielzahl von Experimentatoren galt dabei dem Vitamin A und seinen Analoga. Zum Beispiel zeigten RETTURA et al. (1975), daß Vitamin A das Wachstum von Adenokarzinomen auf Mäusen zu verhindern bzw. zu hemmen vermag. Ein vergleichbares Ergebnis mit einer Vitamin-A-Hypervitaminose erzielte McMICHAEL (1965) an Kaninchen-Papillomen. MOON (1983) berichtete über den inhibitorischen Effekt von Retinoiden auf chemisch induzierte Blasen- und Brusttumoren. Am Beispiel induzierter Hauttumoren auf Mäusen wiesen BOUTWELL und VERMA (1983) auf die Synthese von Polyaminen als wichtige Komponente beim Tumorwachstum hin. Retinoide sind in der Lage, diese Synthese zu blockieren.

Ähnlich wie bei menschlichen Tumoren sind die Untersuchungsergebnisse zur Rolle des Vitamin C für das Tumorwachstum im Tiermodell gegensätzlich. Verschiedene Autoren sehen das Vitamin C als wachstumshemmend für tierische Tumoren an (YAMAFUGI et al., 1971; OMURA et al., 1974). Dagegen zeigte MIGLIOZZI (1977) an etablierten Tumoren auf Meerschweinchen, daß durch eine Überversorgung mit Vitamin C das Tumorwachstum zu steigern ist.

MORRIS (1947) führte den Nachweis, daß spontane Mammakarzinome auf Mäusen durch einen extremen Mangel an Riboflavin und Pantothensäure in ihrem Wachstum gehemmt werden. In der gleichen Untersuchung gelang ihm jedoch keinerlei Beeinflussung durch ein Defizit an Vitamin B6. Dagegen erreichten MIHICH und

NICHOL (1959) nach Fütterung einer Pyridoxin-Mangel-Diät an Swiss-Mäuse mit dem Experimentaltumor 'Sarkoma 180' bei einem hohen Prozentsatz der Tiere eine totale Regression. An dem gleichen Tumor erzielten SKIPPER et al. (1963) eine Wachstumsregression bei gleichzeitiger Anwendung einer Vitamin-B6-Mangeldiät und dem Pyridoxin-Antagonisten Deoxypyridoxin. Gleiche Befunde mit dem genannten Tumor 'Sarkoma 180' erhoben FERRER und MIHICH (1967) an thymektomierten Mäusen im Vitamin-B6-Mangel. An Rattenhepatomen zeigte TRYFIATES (1976) starke Einflüsse des Pyridoxins auf Enzymaktivität und Tumorwachstum.

Die Untersuchungen an Tieren über Ernährungseinflüsse auf Tumormodelle ließen bei guter Planung und exakter Durchführung eine Reihe von wichtigen Rückschlüssen auch auf das Verhalten menschlicher Tumoren zu. Jedoch blieb die Frage nach der Identität der Eigenschaften von menschlichen und tierischen Tumoren und damit nach der Austauschbarkeit gewonnener Ergebnisse. Heterotransplantationen waren wegen der nicht oder nur schlecht beherrschten Abstoßungsreaktionen nur bedingt möglich. Erst das Auffinden der thymusaplastischen und damit immundefizienten Ratten- und Mausmutanten erlaubte dann die Transplantation von Fremdgewebe ohne Abstoßung.

Aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten hat sich das Modell der menschlichen Malignome auf thymusaplastischen Mäusen in der onkologischen Forschung schnell durchgesetzt und hat in relativ kurzer Zeit eine große Verbreitung gefunden. Gemessen an der Vielzahl der inzwischen durchgeführten Untersuchungen nimmt dabei die Erforschung nutritiver Einflüsse an diesem Modell bisher einen relativ geringen Raum ein.
Die Arbeiten, die sich mit diesem Fragenkomplex befaßt haben, sollen nachfolgend erwähnt werden.

2.1.4 Ernährungseinflüsse auf menschliche Tumoren im Heterotransplantat auf thymusaplastischen Mäusen.

Die Arbeitsgruppe, in der auch die vorliegende Arbeit entstand, hat sich besonders intensiv mit den Einflüssen verschiedener Nahrungsfaktoren auf das Wachstum menschlicher Tumoren in thymusaplastischen Nacktmäusen befaßt. FORTMEYER (1981, a), sowie FORTMEYER und Mitarbeiter (1982) und KÜSTERS (1984) wiesen an Mamma- und Blasenkarzinomen eine starke Abhängigkeit menschlichen Tumorgewebes von der Energiebilanz des Tumorträgers nach. Die Tumoren reagierten auf eine mangelnde Energieversorgung mit einer Reduzierung ihres Wachstums. Die Befunde der genannten Arbeiten sind insofern uneingeschränkt vergleichbar, als neben den gleichen Arbeitsmethoden auch dieselbe hypokalorische Diät (ALTROMIN C 1059; Lieferant:

Fa. ALTROMIN Lage/Lippe) zum Einsatz kam. In die gleiche Richtung zielten Versuche von GIOVANELLA und SHEPARD (1982). Sie erreichten die verminderte Energiezufuhr jedoch über eine Reduzierung der den Tieren zur Verfügung stehenden Futtermenge. Dabei war eine ausreichende Vitaminversorgung gewährleistet. Sie beobachteten reduziertes Tumorwachstum bei verringertem Nahrungsvolumen. Allerdings ist nicht erkennbar, inwieweit dieses Ergebnis allein auf die mangelnde Energiezufuhr oder auf die gleichzeitige Verminderung im Angebot anderer Nahrungsfaktoren zurückzuführen ist.

Mit Diäten unterschiedlichen Eiweißgehalts untersuchten FORTMEYER (1981,a), sowie FORTMEYER und Mitarbeiter (1982) die Beeinflußbarkeit von menschlichen Tumoren auf Nacktmäusen. An einem der untersuchten Tumoren, einem Blasensarkom, stellten sie dabei z.B. fest, daß eine Reduzierung des Eiweißgehaltes der Diät um die Hälfte die Überlebenszeiten im Vergleich zu den Kontrolltieren deutlich herabsetzte.
Im besonderen Maße befaßte sich FORTMEYER (1981,a) mit der Rolle von Vitaminen des B-Komplexes bezüglich ihres Einflußes auf das Wachstum menschlicher Tumoren in Nacktmäusen. Als Tumormaterial dienten dabei Mammakarzinome und Blasentumoren. Bei einigen der Mammakarzinome fand er eine deutliche Wachstumsbeschleunigung nach parenteralen Gaben eines Vitamin-B-Komplexes. Auf der anderen Seite erreichte er eine bedeutsame Wachstumsverringerung, indem er die Versuchstiere mit einer

Diät ernährte, die arm an den Vitaminen B1 und B6 war (ALTROMIN C 1021 mod.: Lieferant: Fa. ALTROMIN Lage/ Lippe).
Nach HELSON (1982) vermag das Vitamin B6 das Wachstum menschlicher Neuro- und Retinoblastome auf Nacktmäusen zu stimulieren. HELSON und Mitarbeitern gelang es 1983 an den untersuchten Neuroblastomen eine Wachstumshemmung durch den Einfluß einer bestimmten Vitamin-E-Verbindung (Tokopherol-Succinat) zu erzielen. Dies galt für Tumorzellen in Kultur, wie für Transplantate auf Nacktmäusen.

Den empfohlenen Gehalt an Vitamin B6 in Standardfuttern für die Zucht und das Wachstum von Ratten und Mäusen geben DREPPER und WEIK (1972) mit 6 - 15 mg pro kg Futter an. WARD (1969) hält eine Menge von 6 mg/kg bei Ratte und Maus für bedarfsdeckend. Das in den eigenen Untersuchungen verwendete Kontrollfutter (ALTROMIN C 1000; Lieferant Fa. ALTROMIN Lage/Lippe) enthält 15 mg/kg.

2.2 Das Nacktmausmodell

Die thymusaplastische Nacktmaus hat in der verhältnismäßig kurzen Zeit ihrer Entdeckung eine überaus starke Ausbreitung erfahren. Die erste eingehende Beschreibung der Mutante stammt von FLANAGAN (1966). Er erkannte, daß es sich bei der Nacktmaus um eine autosomal rezessive Mutante mit kurzer Lebenserwartung handelt und führte dafür das Symbol 'nu'= nude ein. Die Thymusaplasie homozygoter Tiere (nu/nu) entdeckte PANTELOURIS (1968). An Hauttransplantationen zeigte RYGAARD (1969) dann, daß durch diese Versuchstiere die Möglichkeit gegeben ist, Heterotransplantationen ohne Abstoßungsreaktion durchzuführen. Die erste erfolgreiche Transplantation eines menschlichen Colon-Adenokarzinoms führten RYGAARD und POVLSEN (1969) durch.

Die nu/nu Maus weist keine funktionellen T-Zellen auf, da es aufgrund der Thymusaplasie nicht zur abschließenden Prägung der T-Lymphozyten kommt (LOOR und ROELANTS, 1974, 1975; SATO et al., 1975). Nach GERSHWIN und CASTLES (1981) lassen sich bei der Nacktmaus jedoch 'T-cell-progenitors' ('pre-T-cells') finden, die offensichtlich eine bedeutende Rolle bei der ihr verbliebenen Abwehr spielen.

Eine Anzahl von Autoren hat sich mit der Frage nach den optimalen Haltungsbedingungen für Nacktmäuse beschäftigt. Die

empfohlenen Haltungstemperaturen liegen dabei stets über den für Laboratoriumsmäuse gewöhnlich empfohlenen Temperaturen zwischen 21 und 23 °C. Eine Haltung bei 24,5 °C empfehlen OVEJERA et al. (1978), wogegen EDIGER und GIOVANELLA (1978) Temperaturen zwischen 26 und 28 °C als optimal ansehen. Bei gleichzeitiger Haltung von behaarten Mäusen und Nacktmäusen, wie dies bei der Zucht mit heterozygoten Weibchen nötig ist, stellen nach Meinung von FORTMEYER (1981 b) Raumtemperaturen zwischen 24 und 26 °C einen akzeptablen Kompromiß für beide Kategorien dar.

Der bei der Nacktmaus erhöhte Flüssigkeitsverlust über die Haut erfordert einen Mindestgehalt der Luft an relativer Feuchte. Die im Schrifttum angegebenen Werte bewegen sich im Bereich zwischen 40 und 60 % (RYGAARD und FRIIS, 1974; POILEY et al., 1974; GULLINO et al., 1976; EDIGER und GIOVANELLA, 1978; OVEJERA et al., 1978). FORTMEYER (1981 b) hält einen Minimalwert von 65 % relativer Luftfeuchte für ratsam.

Die thymusaplastische Nacktmaus ist neben ihrem immunologischen Defekt gekennzeichnet durch einen infolge der Haarlosigkeit bedingten signifikant erhöhten Grundumsatz (PANTELOURIS und LINTERN-MOORE, 1978). Der erhöhte Energiebedarf ist unter der Fütterung normaler Futterarten bis zu einem gewissen Grade durch Steigerung der Nahrungsaufnahme zu kompensieren (RYGAARD und FRIIS, 1974). Eine von FORTMEYER et al. (1981) und FORTMEYER und BASTERT (1981) beschriebene Sonderdiät, die von der Fa. ALTROMIN, Lage/Lippe entwickelt wurde, entspricht den Bedürfnissen der nu/nu-Maus in Zucht und Haltung.

Ein großes Problem beim experimentellen Arbeiten mit Nacktmäusen kann deren merklich geringere Lebenserwartung gegenüber Heterozygoten darstellen (FLANAGAN, 1966). Haupttodesursachen sind Erkrankungen durch pathogene und fakultativ pathogene Keime (EATON et al. 1975; HETHERINGTON und HEGAN, 1975). Daher setzen mehrere Experimentatoren zur Keimreduzierung eine antibiotische Dauertherapie ein. Darüberhinaus hat sich eine allgemeine Keimreduzierung der Luft durch den Einsatz von LAMINAR-FLOW-Käfigregalen oder eine LAMINAR-FLOW -Ventilation in schon bestehenden Barrieresystemen bewährt (GULLINO et al., 1976; FORTMEYER und BASTERT, 1977, 1981; MAYO 1978; EDIGER und GIOVANELLA, 1978).

Für die erfolgreiche Transplantation eines Tumors auf die Nacktmaus spielt eine Reihe von Faktoren eine Rolle.

Die Malignität ist die Voraussetzung für ein Angehen des Transplantates (OHSAWA et al., 1977). Nach REID und SHIN (1978) wachsen benigne Tumoren bestenfalls nur für einige Zeit. Darüberhinaus spielt die Tumorart eine bedeutende Rolle. So weisen z.B. Adenokarzinome des Colon oder maligne Melanome hohe Angehraten auf (SORDAT et al., 1974; TAGUCHI et al., 1977; UEYAMA et al., 1977; REID et al., 1978; SHARKEY et al., 1978; FOGH et al, 1981). Dagegen wurde bei Mamma- und Bronchialkarzinomen ein deutlich geringeres Angehen beobachtet (SHIN et al., 1977; SHARKEY at al., 1978).

Die Angehraten bei endokrinen Tumoren sind gering (SHIN et al., 1977; KAMEYA et al., 1977).

Die Hormonabhängigkeit einiger Tumoren drückt sich in der unterschiedlichen Angehrate auf Mäusen verschiedenen Geschlechts aus (GIOVANELLA und STEHLIN, 1974). Ein eindrucksvolles Beispiel zeigten ROMIJN et al., (1981), bei denen ein Adenokarzinom der Prostata auf männlichen Nacktmäusen zu 70 bis 80 %, bei weiblichen dagegen nie anging. STILES et al., (1976), SORDAT et al. (1977) und BADER et al. (1981) berichteten über den Einfluß des Alters der Empfängertiere auf Angehrate und Wachstumsverhalten. Selbst bei relativ geringen Altersunterschieden der Mäuse wurden noch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors gefunden.

Nach SHIN et al. (1977) vollzieht sich das Angehen eines Transplantates in drei Phasen: a) Untergang eines Teiles des Fremdgewebes; b) Persistieren der überlebenden Zellen ohne Vermehrung; c) Wachstum des adaptierten Transplantates.

Der unter a) genannte anfängliche Zelluntergang ist nach BASTERT et al. (1981) auf das Fehlen jeglicher Vaskularisation zurückzuführen. Es überleben daher hauptsächlich die randständigen Zellen, die sich anfangs per diffusionem ernähren können.

Mehrere Autoren bestätigen, daß heterotransplantierte Tumoren hinsichtlich ihrer Zelltypen und ihres Aufbaus noch weitgehend mit dem Ausgangsmaterial übereinstimmen (POVLSEN und RYGAARD, 1971; POVLSEN, 1981; BASTERT, 1981). Darüberhin-

aus werden im Transplantat bestimmte Eigenschaften der Originaltumoren weitgehend beibehalten, so z.B. die Hormonproduktion (SHIN et al., 1977; OHSAWA et al., 1977; KAMEYA et al., 1977; USADEL et al., 1978) oder das Rezeptorenmuster von Mammakarzinomen (MICHEL et al., 1978), sowie die Pigmentproduktion von Melanomen (TAGUCHI et al., 1977). Nach SHARKEY und BAINES-GREBNER (1981) sowie MATTERN et al. (1981) liegt die Mitoserate im Transplantat stets höher als im Herkunfttumor.

Zwei Eigenschaften sind hervorzuheben, die das Transplantat auf der Nacktmaus im Gegensatz zum Ausgangstumor nicht oder nur selten aufweist. Es sind dies das invasive Wachstum (GIOVANELLA et al., 1972) sowie die spontane Metastasierung (GIOVANELLA et al., 1973; SHARKEY et al., 1978).

Die Entscheidung darüber, ob sich ein heterotransplantierter Tumor auf Dauer passagieren und damit beliebig multiplizieren läßt, fällt spätestens bis zur dritten Passage (FOGH et al., 1981). Ungeachtet der Anzahl der Passagen behält das Transplantat dann die ursprünglichen Eigenschaften des Tumorgewebes bei (VISFELDT et al., 1972; SHIN et al., 1977; IKEDA et al., 1978; GIOVANELLA und FOGH, 1978).

FORTMEYER et al., (1982) betonten, daß sich das Mausmodell in einem Punkt wesentlich von der Situation beim Menschen unterscheidet. Das betrifft die Größe des Tumors im Verhältnis zur Körpergröße des ihn beherbergenden Organismus. Bei der Nackt-

maus kann bei schnellwachsenden Tumoren eine direkte Nahrungskonkurrenz zwischen Tumor und Wirtsorganismus angenommen werden.

Die Mehrzahl der Untersucher wählte für die verschiedenartigsten Transplantate die subkutane Applikation. Darüberhinaus werden erwähnt: intracerebrale Applikation (EPSTEIN und KAPLAN, 1974; EPSTEIN, 1981), Transplantation in die Augenkammer (HELSON und HELSON, 1981; GALLIE et al., 1981), Transplantation unter die Nierenkapsel (REID et al., 1978; HELSON et al., 1978; BOGDEN et al., 1978) und intraperitoneale Applikation (UEYAMA et al., 1977; SORDAT et al., 1981).

REID und SHIN (1978) sahen es als notwendig an, bei Tumoren, die Hormonproduzenten mit bestimmtem Zielorgan sind, die Empfängermäuse zu präkonditionieren. Dies kann unter anderem durch operative Eingriffe, wie z.B. Kastration oder Adrenektomie geschehen. Eine deutliche Abhängigkeit von hormonellen Faktoren beobachteten MICHEL et al., (1978; 1981) beim Wachstum einiger Mammakarzinome. Dabei spielte das jeweilige Rezeptormuster des Tumorgewebes eine Rolle. Auch hier konnte z.B. durch eine Kastration die unerwünschte Beeinflussung der Tumorentwicklung durch die entsprechenden Hormone ausgeschaltet werden.

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Eingesetzte Versuchstiere

Bei den als Empfänger der Tumortransplantate eingesetzten Mäusen handelte es sich ausschließlich um homozygote Träger der Mutante 'nu'. Sie gehörten dem Auszuchtstamm NMRI an, tragen also die Bezeichnung NMRI-nu/nu und entstammten ausnahmslos der hauseigenen Zucht der Tierversuchsanlage des Klinikums der J.W.v.Goethe-Universität in Frankfurt/Main. Die Tiere waren bei Versuchsbeginn 4-6 Wochen alt, je nachdem, ob eine Vorfütterung mit einer Sonderdiät erfolgte, oder nicht. Innerhalb eines Versuchskollektivs betrug der Altersunterschied zwischen den Tieren nicht mehr als 4 Tage. Das Geschlecht der Tiere richtete sich in den einzelnen Versuchen nach dem des Tumorspenders, bzw. dessen hormonellem Status (s.u.).

3.1.2 Haltungsbedingungen für die Tiere

Die Versuchstiere wurden in Tierräumen des halbgeschlossenen Systems in Makrolonkäfigen vom Typ 2 auf staubfreier Holzgranulateinstreu gehalten. Zur Aufnahme der Käfige dienten Luftstromisolatoren (Fa. ALTROMIN, Lage/Lippe). Jeder Käfig

war mit 3 Tieren besetzt. Die Verteilung der Tiere auf die Versuchs- und Kontrollgruppen erfolgte zufällig.

Die Temperatur der Tierräume wurde auf 25 ± 1 °C geregelt, die relative Luftfeuchtigkeit betrug im Minimum 65 %. Die Hell-Dunkelphasen wiesen eine Dauer von 12:12 Stunden auf. Durch die Verwendung von Luftstromisolatoren war die Beleuchtungsintensität in sämtlichen Käfigen verhältnismäßig gering.

Die einzelnen Futtermischungen standen den Tieren jeweils ad libitum in pelletierter Form (Durchmesser 10 mm) zur Verfügung. Lediglich den Tieren, die in einem Stoffwechselversuch eingesetzt waren, wurde an den Versuchstagen das Futter in der Zeit von 8 bis 15 Uhr entzogen. Das Trinkwasser stand den Tieren über Tränkflaschen ad libitum zur Verfügung; es war zur Dekontamination und Infektionsprophylaxe mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 2,5 eingestellt und enthielt nach FORTMEYER (1981,b) folgende antibiotische Zusätze pro Liter:

Oxytetracyclin	0,3 g	Oxacillin	0,2 g
Ampicillin	0,3 g	Kaliumsorbat	1,35 g

3.1.3 Eingesetzte Futtermischungen und Therapeutika

Je nach Fragestellung fanden in den verschiedenen Versuchsabschnitten (s.Tab.1) unterschiedliche Futtermischungen Verwendung. In der Aufzucht und Vorratshaltung hingegen wurden die Tiere mit dem für Nacktmäuse und -ratten entwickelten Standardfutter ALTROMIN C 1414(R) (Lieferant: Fa. ALTROMIN, Lage/Lippe) ernährt (Inhaltsstoffe s. Tab 2).

Tabelle 1

Übersicht der Versuchsabschnitte

Versuchsabschnitte /-reihen	Fütterung vor Versuch	Versuchs-ansätze	Fütterung im Versuch	Vit.B-Gehalt mg/kg Futter	Injektionen Tier und Tag subcutan
1	C 1414	1	C 1000	15	-
		2	C 1023	0.1	-
2	C 1414	1	C 1000	15	NaCl 0.9% ab 20.Tag post trans.
		2	C 1000	15	1.25 mg Ephynal(R)* ab 20.Tag
3	1 C 1414	1	C 1414	15	NaCl 0.9% ab 1.Tag post trans.
		2	C 1414	15	1.25 mg Benadon(R)** ab 1.Tag
	2 C 1414	1	C 1023	0.1	NaCl 0.9% ab 14.Tag post trans.
		2	C 1023	0.1	1.25 mg Benadon(R)** ab 14.Tag
4	C 1414	1	C 1000	15	NaCl 0.9% ab 14.Tag post trans.
		2	C 1000	15	0.4 mg Tebesium-S-100(R)*** ab 14.Tag

* DL-alpha-Tocopherol-acetat

** Pyridoxinhydrochlorid

*** Isoniazid

In der Mehrzahl der Versuche ging es um den Vergleich von zwei im unterschiedlichen Maße über die Nahrung mit Vitamin B6 versorgten Tierkollektiven hinsichtlich des Tumorwachstums (s.Tab.1,1). Dabei erhielt jeweils die Hälfte der Versuchstiere das Kontrollfutter (ALTROMIN C 1000(R)) einer Sonderdiätenreihe (Inhaltsstoffe s. Tab.3). Das Kontrollfutter besteht aus hochgereinigten und synthetisch gewonnenen Komponenten; es deckt optimal den Nährstoffbedarf wachsender Jungtiere und in der Haltung erwachsener Tiere und ist im hohen Maße in der Zusammensetzung und technischen Bearbeitung standardisiert. Bedeutsam ist auch, daß es weitgehend aus den gleichen Komponenten aufgebaut wird, wie die jeweiligen Experimentalfuttermischungen. Der Vitamin B6-Gehalt des Kontrollfutters ALTROMIN C 1000 beträgt 15 mg/kg.

Die andere Hälfte der Nacktmäuse eines Versuchs erhielt jeweils das Experimentalfutter ALTROMIN C 1023(R) (Inhaltsstoffe s. Tab.4). Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine hochstandardisierte Sonderfuttermischung mit nahezu gleicher Zusammensetzung wie des erwähnten Kontrollfutters C 1000. Jedoch ist ihr Vitamin B6-Gehalt - durch das Fehlen dieses Vitamins in den Vitaminzusätzen sowie die Verwendung von extrahiertem Casein als Eiweißträger - auf einen geringen Rest reduziert (0,1 mg/kg).

In einem weiteren Versuchsabschnitt (Tab.1,3/1) wurde untersucht, ob und wie stark sich ein Vitamin B6-Überschuß auf das Tumorwachstum auswirkt. In der ersten Versuchsreihe zu dieser

Fragestellung erhielten jeweils zwei Tiergruppen eines Versuchsansatzes das vollwertige ALTROMIN Standard-Futter C 1414(R) mit den in Tabelle 2 gegebenen Inhaltsstoffen. Mit diesem Futter waren die Tiere ja bereits in der Aufzuchtphase ernährt worden. Es gewährleistet mit 15 mg Vitamin B6 pro kg Futter eine bedarfsdeckende Versorgung der Mäuse mit diesem Vitamin. Seine Standardisierung ist ausreichend und es konnte daher in diesem Versuchsansatz als Futter eingesetzt werden. Somit entfiel der Grund für eine Futterumstellung.

Eine der beiden Tiergruppen erhielt darüber hinaus täglich eine subcutane Gabe von 1,25 mg Pyridoxinhydrochlorid (Benadon(R)) pro Tier und Tag. Mit diesem Präparat hatte HELSON (1982) in ähnlicher Dosierung ein Vitamin B6-Überangebot in Nacktmäusen erzeugt. In entsprechender Flüssigkeitsmenge wurde den Kontrolltieren täglich physiologische NaCl-Lösung in gleicher Weise injiziert.

In einer zweiten Versuchsreihe zu diesem Versuchsabschnitt (Tab.1,3/2) wurden die Tiere zunächst in eine Vitamin B6-Mangelsituation versetzt. Dazu erhielten beide Gruppen eines Versuchstierkollektivs das oben erwähnte Mangelfutter C 1023 (Inhaltsstoffe s. Tab.4) über einen Zeitraum von 7 Tagen. 14 Tage post transplantationem erfolgten dann in beschriebener Weise die Injektionen von Pyridoxinhydrochlorid bzw. physiologischer NaCl-Lösung.

In einem dritten Versuchsabschnitt (Tab.1,4) wurde versucht,

einen Vitamin B6-Mangel über einen Pyridoxin-Antagonisten zu erzeugen. Jeweils zwei Nacktmausgruppen erhielten das Futter C 1000 (Inhaltsstoffe s. Tab.3) beginnend 7 Tage vor der Transplantation. 14 Tage nach dem Tumorbesatz erhielten dann die Tiere der einen Versuchsgruppe täglich subcutane Gaben von 0,4 mg Isoniazid (Tebesium-S-100(R)). Den Kontrolltieren wurde die entsprechende Flüssigkeitsmenge physiologische NaCl-Lösung injiziert.

Angeregt durch Arbeiten von Helson et al. (1983), der das Vitamin E zur Wachstumshemmung Vitamin B6-beeinflußbarer menschlicher Tumoren auf Nacktmäusen einsetzte, untersuchten wir die Wirkung dieses Vitamins auf ein menschliches Mammakarzinom in unserem Modell (Tab.1, 2).
Hierzu erhielten 2 Gruppen von Nacktmäusen das Futter C 1000 (Inhaltsstoffe s. Tab.3) vom 7. Tag vor der Tumortransplantation an. Ab dem 20. Tag nach der Transplantation bekamen die Tiere der einen Gruppe dann eine Gabe von 1,25 mg DL-alpha-Tocopherol-acetat (Ephynal(R)) pro Tier und Tag subcutan, die Tiere der Kontrollgruppe physiologische NaCl-Lösung (s.o.).

Tabelle 2:

Inhaltsstoffe des ALTROMIN Standard-Futters 1414(R)
(Nach Angaben des Herstellers)

Rohnährstoffe *		Aminosäuren *	
Rohprotein	25,5	Lysin	1,3
Rohfett	6,0	Methionin + Cystin	0,7
Rohfaser	3,5	Phenylalanin + Tyrosin	1,6
Asche	6,5	Arginin	1,2
Wasser	13,5	Histidin	0,6
N-freie Extraktstoffe	45,0	Tryptophan	0,25
		Threonin	0,85
Umsetzbare Energie:		Isoleucin	0,95
		Leucin	1.9
kcal/kg	3.400	Valin	1,2
KJ/kg	14.200		

Mineralstoffe *		Vitamine ***	
Calcium	0,9	Vitamin A	25.000,0 IE
Phosphor	0,7	Vitamin D3	1.000,0 IE
Magnesium	0,2	Vitamin E	125,0 mg
Natrium	0,3	Vitamin K3	5,0 mg
		Vitamin B1	30,0 mg
		Vitamin B2	20,0 mg
Spurenelemente **		Vitamin B6	15,0 mg
		Vitamin B12	40,0 mcg
Mangan	35,0	Nikotinsäure	60,0 mg
Eisen	220,0	Pantothensäure	35,0 mg
Kupfer	13,0	Folsäure	3,0 mg
Zink	50,0	Biotin	100,0 mcg
Jod	0,9	Cholin	1.000,0 mg
Fluor	10,0	Vitamin C	60,0 mg

* % im Futter (Mittelwerte)
** mg pro kg Futter (Mittelwerte)
*** Zusatz/1 kg Futter (Mittelwerte)

Tabelle 3:

Inhaltsstoffe des ALTROMIN Kontroll-Futters C 1000(R)
(Nach Angaben des Herstellers)

Rohnährtoffe *		Aminosäuren *	
Rohprotein	17,3	Lysin	1.50
Rohfett	5,4	Methionin + Cystin	0,93
Rohfaser	3,1	Phenylalanin+Tyrosin	1,93
Asche	5,5	Arginin	0,78
Wasser	10,0	Histidin	0,69
N-freie Extraktstoffe	58,7	Tryptophan	0,20
		Threonin	0,71
		Isoleucin	0,79
Umsetzbare Energie:		Leucin	1,69
Kcal/kg	3.300,0	Valin	1,03
KJ/kg	13.800,0		

Mineralstoffe *		Vitamine ***	
Calcium	0,95	Vitamin A	15.000,0 IE
Phosphor	0,75	Vitamin D3	500,0 IE
Magnesium	0,08	Vitamin E	164,0 mg
Natrium	0,25	Vitamin K3	10,0 mg
Kalium	0,70	Vitamin B1	20,0 mg
		Vitamin B2	20,0 mg
Spurenelemente**		Vitamin B6	15,0 mg
		Vitamin B12	41,0 mcg
Eisen	180,00	Nikotinsäure	50,0 mg
Mangan	100,80	Pantothensäure	50,0 mg
Zink	30,44	Folsäure	10,0 mg
Kupfer	12,21	Biotin	201,0 mcg
Jod	0,45	Cholin	1.011,5 mg
Molybdän	0,20	p-Aminobenzoesäure	100,0 mg
Fluor	4,19	Inosit	101,0 mg
Selen	0,31	Vitamin C	20,0 mg
Kobalt	0,13		

* % im Futter (Mittelwerte)
** mg pro kg Futter (Mittelwerte)
*** Zusatz/1 kg Futter (Mittelwerte)

Tabelle 4:

Inhaltsstoffe des Vitamin B6-Mangel-Futters C 1023(R)
(Nach Angaben des Herstellers)

Rohnährtoffe *		Aminosäuren *	
Rohprotein	17,0	Lysin	1.50
Rohfett	5,0	Methionin + Cystin	0,93
Asche	5,7	Phenylalanin + Tyrosin	1,93
Wasser	2,3	Arginin	0,78
N-freie Extraktstoffe	70,0	Histidin	0,69
		Tryptophan	0,20
		Threonin	0,71
Umsetzbare Energie:		Isoleucin	0,79
Kcal/kg	3.400,0	Leucin	1,69
KJ/kg	14.200,0	Valin	1,03

Mineralstoffe *		Vitamine ***	
Calcium	0,95	Vitamin A	15.000,0 IE
Phosphor	0.75	Vitamin D3	500,0 IE
Magnesium	0,08	Vitamin E	163,5 mg
Natrium	0,25	Vitamin K3	10,0 mg
Kalium	0,70	Vitamin B1	20,0 mg
		Vitamin B2	20,0 mg
Spurenelemente**		Vitamin B6	0,1 mg
		Vitamin B12	31,0 mcg
Eisen	180,00	Nikotinsäure	50.0 mg
Mangan	100,00	Pantothensäure	50,0 mg
Zink	30,58	Folsäure	10,0 mg
Kupfer	12,10	Biotin	200,0 mcg
Jod	0,44	Cholin	1000,0 mg
Molybdän	0,20	p-Aminobenzoesäure	100,0 mg
Fluor	4,22	Inosit	100,0 mg
Selen	0,31	Vitamin C	20,0 mg
Kobalt	0,13		

* % im Futter (Mittelwerte)
** mg pro kg Futter (Mittelwerte)
*** Zusatz/1 kg Futter (Mittelwerte)

3.1.4 Experimentaltumoren

Zur Passagierbarkeit von Mammakarzinomen des Menschen auf Nacktmäuse sind einige Bemerkungen vonnöten. Von den etwa dreihundert im Laufe der letzten Jahre im Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der J.W.v. Goethe-Universität Frankfurt a.M. operierten Mammakarzinomen ging nur eine begrenzte Anzahl nach Transplantation auf nu/nu-Mäuse an. Frühere Untersuchungen von BASTERT et al. (1981) zeigen, daß es sich dabei um eine Größenordnung von knapp 60 % handelt. Aus dieser auf der Nacktmaus anwachsenden Zahl von Mammakarzinomen waren dann jedoch wiederum nur 10 % passagierbar. Das heißt, nur sechs von Hundert dieser Tumoren sind über die Nacktmauspassagen zu erhalten und nur sie standen daher für die geplanten Untersuchungen zur Verfügung. Damit gehören diese Malignome zu den am schlechtesten passagierbaren Tumoren. Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Mammakarzinome, die zu Beginn der Versuche in der Tumorbank zur Auswahl standen, keineswegs die Gesamtheit der operierten Brusttumoren repräsentieren. Vielmehr stellen sie unter dem Aspekt 'Passagierbarkeit' eine Vorauswahl dar.

Für die Mehrzahl der von uns untersuchten Tumoren lagen die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen und Rezeptorenbestimmungen (Östradiol und Progesteron) vor. Die Ergebnisse von 7 der insgesamt 9 untersuchten Mammakarzinome sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Darüber hinaus prüften wir ein Blasenpapillom. Diese Tumoren wurden der institutseigenen Tumorbank ent-

Tabelle 5:

Eigenschaften der Originaltumoren

Patientin	prä- menopausal	post- menopausal	Hormon- rezeptoren *	Histologischer Befund
WO		x	-	Mammakarzinom teils solide teils scirrhös
HZ	x		-	medullär wachsendes solides Mammakarzinom mit scirrhösen Anteilen
CH		x	-	medullär wachsendes Mammakarzinom
ST		x	-	multizentrisch auftretendes, teils solide, teils scirrhös wachsendes Mammakarzinom, infiltrierend in umliegendes Gewebe
SI		x	-	solide wachsendes Mammakarzinom
JE		x	-	entdifferenziertes solides Mammakarzinom (wahrscheinlich von einem intraduktalen Karzinom ausgehend)
SC		x	-	solide wachsendes Mammakarzinom mit Nekrosen

* Bestimmung nach Charcoal-Methode mit 6 Punkten, Scatchard-Analyse

nommen. In einer unterschiedlichen Anzahl von Passagen auf der Nacktmaus hatten sie bis zu Versuchsbeginn weitgehende Konstanz ihrer Eigenschaften bewiesen (Minimum 4 Passagen). Mammakarzinome, die von prämenopausalen Patientinnen stammten, wurden auf weibliche, solche von postmenopausalen Patientinnen auf kastrierte männliche Tiere transplantiert.
Für das Blasenpapillom wurden männliche Mäuse verwendet.

3.1.5 Transplantationstechnik und Tumormessung

Nach der Tötung der jeweiligen Spendermaus durch Äther wurde der solide unter der Brusthaut gewachsene Tumor entnommen und in physiologischer NaCl-Lösung in gleichgroße flache Scheibchen von 1x3x3 mm (BASTERT, 1977) geschnitten. Die Implantation eines solchen Scheibchens erfolgte am mit Äther narkotisierten Tier subcutan nach Hautschnitt beidseitig im Bereich der mittleren Brustwand. Die Wunde wurde anschließend geklammert und die Klammern nach 3 Tagen entfernt. Zur Infektionsprophylaxe erhielten die Tiere unmittelbar post transplantationem und nochmals nach weiteren 24 Stunden, 600mg/kg KGW Cefotaxim (Claforan(R)) subcutan.
Die Tumorgrößen wurden im wöchentlichen Abstand gemessen und berechnet. Hierzu mußte zunächst der in der Aufsicht des Tumors größte Durchmesser, als zweiter der im rechten Winkel dazu liegende abgenommen werden. Nach langjähriger Erfahrung des Arbeitskreises stellt das Produkt aus beiden Meßdaten einen recht gut korrelierbaren Wert dar. Um eine bessere

Annäherung an die vom Tumor tatsächlich bedeckte Fläche zu erzielen, war, nach FORTMEYER 1981 a, das Produkt der Durchmesser mit $\frac{\pi}{4}$ (Ellipsenformel) zu multiplizieren.

Nach Auftreten mehrerer tumorbedingter Todesfälle in einem Versuchsansatz haben wir den Versuch beendet. Nach Tötung der Tiere erfolgte eine Tumorgewichts- und eine Körpergewichtsbestimmung.

3.1.6 Absterberate

In einigen Versuchen überlebten die Tiere bis zum "natürlichen" Tod. Hier konnte die Absterberate in dem Versuchsansatz ermittelt werden.

3.1.7 Nachweis eines bestehenden Vitamin B6-Mangels

Das Nachweisverfahren beruht auf der photometrischen Messung einer grünen Ferri-Xanthurensäure-Verbindung, die ohne weitere Anreicherungsverfahren bei schwach alkalischem pH im Harn gebildet wird (WACHSTEIN und GUDAITIS, 1952; MASKE, 1957; KNAPP, 1961; BAKER et al., 1964).

Die Tiere erhielten über eine Magensonde 0,05 g dl-Tryptophan in 0,5 ml physiologischer NaCl-Lösung. Anschließend kamen sie in Stoffwechselkäfige (Modell der Fa. Braun, Melsungen). Während der sich unmittelbar daran anschließenden 7 Stunden, in denen der Urin gesammelt wurde, erhielten die Mäuse kein Futter; das Trinkwasser stand ad libitum zur Verfügung.

Bestimmungsverfahren:

a) Lösungen

aa) 56 g Maleinsäure + 60,6 g Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan werden in 500 ml Aqua dest. gelöst und nach Zugabe von 4 g Tierkohle geschüttelt und abfiltriert. 40 ml des Filtrats und 48,4 ml 1n-NaOH füllt man mit Aqua dest. auf 100 ml auf. Der pH-Wert wird auf 7,8 eingestellt.

bb) 1,7 %ige wäßrige Löung von Ferriammoniumsulfat.

b) Bestimmung

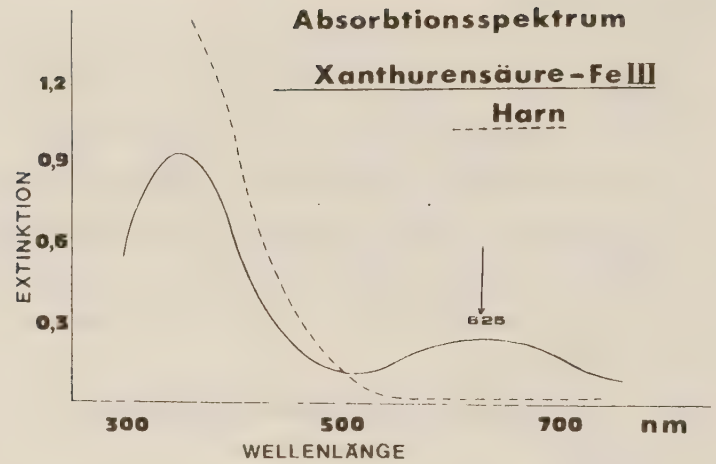
Zwei Proben von je 1,5 - 2 ml Harn versetzt man mit 1,5 - 2 ml Pufferlösung. Der ersten Probe werden 50 ml Fe (III)-Lösung zugefügt. Die Extinktion der Probe 2 läßt sich bei 625 nm gegen die der Probe 1 messen. Absorptionsspektrum siehe Abb. 1.

c) Eichkurve

2 ml leicht alkalischer Xanthurensäure-Lösung der Konzentrationen 0,05, 0,1, 0,2 und 0,3 mg/ml + 2 ml Pufferlösung + 50 ml Fe (III)-Lösung werden nach 30 Minuten im Photometer bei 625 nm gemessen. Die durch Dreifachbestimmung gewonnenen Extinktionswerte trägt man dann gegen die Substanzkonzentrationen auf.

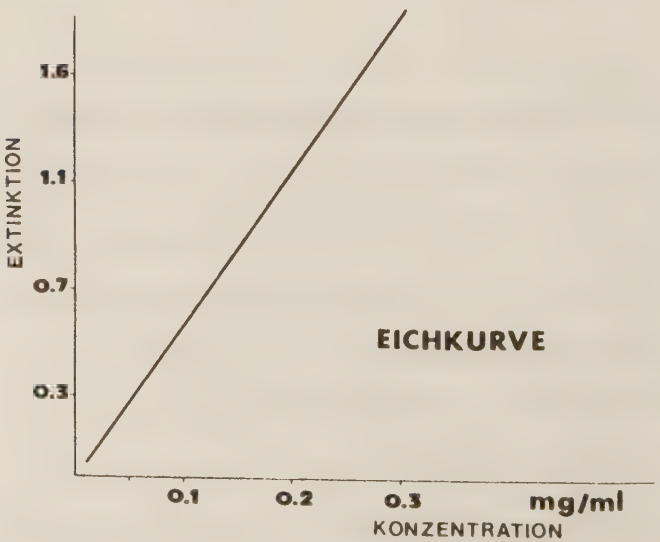
Die Eichkurve ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abb. 1



Die optimale Wellenlänge zur Xanthurensäure-bestimmung liegt bei 625 nm, da hier die Eigenabsorbtion des Harn minimal ist und die Absorbtion der Xanthurensäure-Fe III -Verbindung auf einem Plateau liegt.

Abb. 2



Die Eichkurve wurde durch Messungen bei 625 nm erstellt.

3.1.8 Gefriertrocknung

In zwei Versuchsansätzen erschien es sinnvoll, den Anteil der Trockensubstanz der Tumoren am Tumorgesamtgewicht festzustellen. Die Tumoren wurden entnommen und grob zerkleinert. Anschließend wurde die Masse über 12 Stunden gefriergetrocknet (Gefriertrockner, Fa. Leybold, Köln).

3.1.9 Statistische Voruntersuchung und Auswertungsmethode

An 181 beidseitig mit Mammakarzinomen besetzten unbehandelten nu/nu Mäusen prüften STEGMÜLLER und MICHEL (1985), ob eine Korrelation zwischen den erreichten Endgrößen der auf die rechte und die linke Seite der Maus transplantierten Tumoren besteht. Die gefundenen Abhängigkeiten des Größenwachstums der Malignome erwiesen sich als Scheinkorrelation, bedingt durch die unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit der einzelnen Ausgangstumoren (6 Mammakarzinome von verschiedenen Patientinnen).

Am Ende jeden Versuchsabschnittes wurden die abschließenden Meßergebnisse von Tumorflächen und Tumorgewichten der jeweils zugehörigen zwei Versuchsansätze verglichen. Zur statistischen Absicherung der festgestellten Unterschiede kam der U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY (SACHS, 1978) zur Anwendung.

3.2 Versuchsergebnisse

3.2.1 Nachweis eines bestehenden Vitamin B6-Mangels bei der Maus (Vorversuch)

Insgesamt wurden dreimal zwei Gruppen von jeweils 6 Tieren auf die Ernährung mit dem Vitamin B6-Mangel-Futter (ALTROMIN C 1023(R)) bzw. dem Kontrollfutter (C 1000(R)) umgestellt. Nach der unter 3.1.7 beschriebenen Methode haben wir die Menge der Xanthurensäure bestimmt, die nach vorangegangener Tryptophanbelastung in 7 Stunden von 6 Tieren in einer Gruppe über den Harn ausgeschieden wurde. Bis zum 16. Tag nach Futterumstellung wiederholten wir die Versuche im viertägigen Abstand.
Die in Tabelle 6 gemachten Angaben zeigen jeweils den Mittelwert aus drei Versuchsansätzen. Die Werte entsprechen jeweils der von 1 Tier sezernierten Menge an Xanthurensäure.

Tabelle 6

Xanthurensäurebestimmung im Harn nach Tryptophanbelastung

(Angaben = mg Xanthurensäure / Tier und 7 h)

Tag nach Futter-umstellung	Vit. B6-Mangel-futter C 1023				Kontrollfutter C 1000			
	1	2	3	$\bar{x}$	1	2	3	$\bar{x}$
4	0,18	0,14	0,13	0.15	0,08	0,08	0,11	0.09
8	1.03	0,90	1,13	1.02	0,12	0,08	0,13	0.11
12	0,48	0,45	0,63	0.52	0,14	0,07	0,06	0.09
16	0,53	0,57	0,46	0.52	0,05	0,09	0,10	0.08

Die Ergebnisse zeigen, daß nach Fütterung eines Vitamin B6-Mangelfutters bei Nacktmäusen um den 8.Tag mit einem erhöhten Vitamin B6-Defizit zu rechnen ist.

Danach wurden geringere Mengen an Xanthurensäure gemessen. Nach KNAPP (1961) ist dieses Phänomen damit zu erklären, daß bei einem länger bestehenden Vitamin B6-Mangel vermehrt Enzymsysteme blockiert werden, die dieses Vitamin als Co-Faktor benötigen. Die Menge der festgestellten Xanthurensäure im Urin muß daher qualitativ im Vergleich zum Kontrollfutter gesehen werden und ist nicht rein quantitativ zu bewerten.

3.2.2. Fütterung von Futtermischungen mit normalem und reduziertem Vitamin-B6 Gehalt (Tab.1, 1).

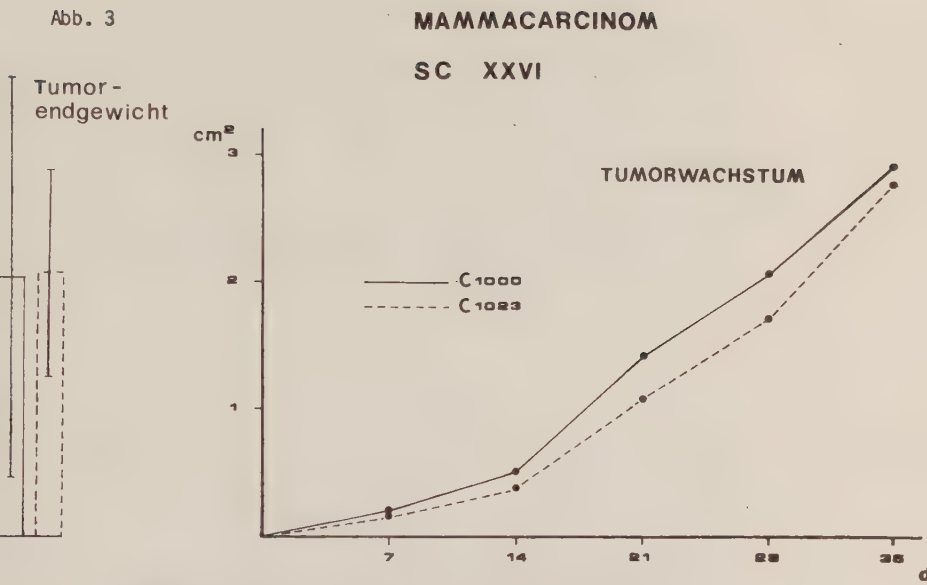
An 9 Mammakarzinomen und einem Blasenpapillom wurde das Wachstumsverhalten unter Vitamin-B6-Mangel untersucht. Hierzu erhielt jeweils eine Gruppe tumorbesetzter Nacktmäuse das Kontrollfutter C 1000. Eine zweite Gruppe wurde mit dem Pyridoxin-Mangelfutter C 1023 ernährt.

3.2.2.1 Mammakarzinom S.C.; Passage XXVI; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Jeweils 9 Tiere zweier Versuchsgruppen wurden ab dem 7. Tag vor der Transplantation mit dem Kontrollfutter C 1000 bzw. dem Vitamin B6-Mangelfutter C 1023 gefüttert.

Sieben Tage nach erfolgter Transplantation ließen sich die ersten Tumormessungen durchführen. Dabei wurde festgestellt, daß die Transplantate auf sämtlichen Mäusen wuchsen; damit war pro Gruppe die Entwicklung von 18 Tumoren zu verfolgen. Erste Todesfälle traten mit Ablauf der vierten Woche nach Tumorbesatz auf. Bis zur Tötung am 36. Tag nach der Transplantation waren in beiden Kollektiven jeweils zwei Tiere gestorben (26.,27.,34. und 35. Tag p.tr.). Bei den Messungen erwiesen sich die Tumoren der Kontrollgruppe im Mittel stets größer. Der Unterschied war jedoch in keiner Messung bedeutsam ($p \geq 0{,}05$; s. Abb. 3 u. Tab.7).

Abb. 3



Mammakarzinom S.C., XXVI. Passage auf NMRI-nu/nu.
Mittleres Tumorwachstum und mittlere Tumorgewichte bei Vitamin B6-armer Ernährung im Vergleich zum Kontrollfutter.

Nach der Tötung waren sowohl die Körpergewichte wie auch die Tumorendgewichte pro Tier bei beiden Gruppen nahezu identisch (s. Tab.7).

Weiterhin konnte durch Gefriertrocknung der Tumoren gesichert werden, daß gleiche Gewichte nicht durch einen unterschiedlichen H_2O-Gehalt des Gewebes vorgetäuscht wurden (z.B. infolge Nekrosen). Dieser Wassergehalt unterschied sich um weniger als 1 %. Histologische Untersuchungen ließen ebenfalls keinerlei Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen.

Tumorgrößen und Tumorgewichte bei Vitamin B 6-armer Ernährung im Vergleich zum Kontrollfutter

Tabelle 7

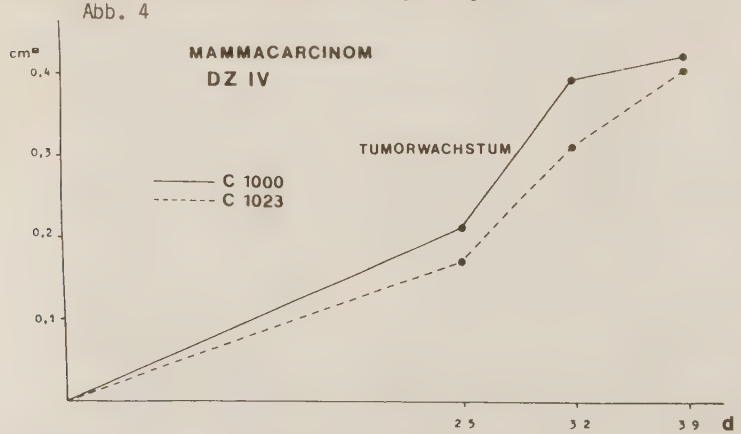
Tumor	Futterart	Tumorgröße (cm^2)															Gewicht (g)				
		n*	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	n**	Tumor-		Körper-		Tag p.tr.
																		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
Mamma-Ca. S.C. B.2.2.1	Tag p.tr.:			7.		14.		21.		28.		35.										
	C 1000 18	0.20	0.05	0.51	0.13	1.42	0.38	2.08	0.61	2.93	1.24					14	2.03	0.69	22.3	2.21	36.
	C 1023 18	0.16	0.06	0.38	0.16	1.09	0.42	1.72	0.40	2.79	0.86					14	2.06	0.81	22.1	2.75	36.
Mamma-Ca. D.Z. B.2.2.2	Tag p.tr.:							25.		32.		39.										
	C 1000 12							0.21	0.09	0.39	0.17	0.42	0.19			12			21.6	1.67	42.
	C 1023 11							0.17	0.07	0.31	0.14	0.40	0.18			11			22.0	1.72	42.
Mamma-Ca. J.E. B.2.2.3a	Tag p.tr.:				15.		22.		29.		36.											
	C 1000 18			0.16	0.07	0.39	0.12	0.55	0.24	0.81	0.31					16	0.58	0.21	20.3	1.76	36.
	C 1023 18			0.13	0.05	0.31	0.13	0.34	0.15	0.50	0.16					14	0.32	0.08	19.8	1.66	36.
Mamma-Ca. J.E. B.2.2.3b	Tag p.tr.:				14.		21.		28.		35.		42.									
	C 1000 17			0.17	0.09	0.27	0.11	0.45	0.15	0.59	0.23	0.81	0.21			15	0.60	0.14	22.4	1.86	42.
	C 1023 16			0.12	0.04	0.23	0.08	0.32	0.07	0.45	0.17	0.50	0.15			15	0.33	0.14	21.4	2.07	42.
Blasenpapillom B.P. B.2.2.4	Tag p.tr.:			7.		14.		21.		28.		35.		42.								
	C 1000 12	0.09	0.06	0.14	0.07	0.14	0.06	0.21	0.10	0.47	0.27	0.49	0.23			12			20.1	1.98	43.
	C 1023 15	0.04	0.02	0.10	0.05	0.19	0.06	0.20	0.13	0.39	0.20	0.46	0.24			15			19.3	1.81	43.
Mamma-Ca. B.M. B.2.2.5	Tag p.tr.:			7.		14.		21.		28.		35.										
	C 1000 14	0.11	0.05	0.18	0.06	0.21	0.07	0.27	0.13	0.28	0.16					14	Absterberate ermittelt				
	C 1023 18	0.13	0.05	0.16	0.06	0.16	0.07	0.20	0.17	0.25	0.20					18					
Mamma-Ca. C.H. B.2.2.6a	Tag p.tr.:				14.		21.		28.													
	C 1000 17			0.27	0.11	0.64	0.22	1.08	0.48							17	0.91	0.35	23.3	2.14	28.
	C 1023 18			0.25	0.09	0.45	0.17	0.62	0.29							18	0.41	0.14	23.5	2.21	28.
Mamma-Ca. C.H. B.2.2.6b	Tag p.tr.:			7.		14.		21.		28.		35.		42.								
	C 1000 16	0.23	0.09	0.58	0.12	0.90	0.20	1.12	0.25	1.38	0.41	1.68	0.36			14	1.45	0.34	19.9	1.27	43.
	C 1023 18	0.19	0.08	0.35	0.13	0.57	0.22	0.72	0.31	0.80	0.43	1.09	0.60			14	0.76	0.44	22.0	2.31	43.
Mamma-Ca. W.O. B.2.2.7	Tag p.tr.:			8.		15.		22.		29.		36.										
	C 1000 14	0.10	0.08	0.16	0.07	0.20	0.08	0.33	0.13	0.55	0.27					12			19.8	1.51	36.
	C 1023 15	0.10	0.05	0.15	0.06	0.24	0.09	0.34	0.11	0.59	0.16					13			21.6	1.63	36.

| | | |

3.2.2.2 Mammakarzinom D.Z.; Passage IV; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Fünf Wochen alte Tiere wurden ab dem 7. Tag vor der Transplantation mit dem B6-Mangel- bzw. dem Kontrollfutter ernährt. Pro Gruppe wurden danach auf neun Tiere insgesamt 18 Transplantate gesetzt. Von diesen wuchsen in der Kontrollgruppe 12 und unter dem Mangelfutter 11. Die erste der wöchentlich durchgeführten Messungen konnte erst 25 Tage post transplantationem durchgeführt werden (Abb. 4 u. Tab.7), d.h., die Tumoren zeigten ein extrem langsames Wachstum. Die Messungen ergaben keine signifikanten Wachstumsunterschiede ($p => 0,05$). Annand der im wöchentlichen Abstand ermittelten Körpergewichte (s. Tab.8) konnte eine für beide Gruppen gleichmäßige Körpergewichtsentwicklung festgestellt werden.

Abb. 4



Mammakarzinom D.Z., IV. Passage auf NMRI-nu/nu.
Mittleres Tumorwachstum bei Vitamin B6-armer Ernährung im Vergleich zum Kontrollfutter.

Tabelle 8

Körpergewichtsentwicklung bei Vitamin B6-armer Ernährung im Vergleich zum kontrollfutter

Tumor	Futter-art	Tier-Nr.	KGW (g) 0	7.	14.	21.	28.	35.	42. Tag p.tr.
Mamma-Ca.D.Z. 3.2.2.2	C 1000	1	18.7	18.9	19.4	19.5	20.2	20.1	19.8
		2	19.4	19.9	20.1	20.8	20.6	20.9	20.8
		3	18.9	19.1	19.3	19.4	19.6	19.5	19.9
		4	20.3	20.3	20.6	21.2	21.9	22.3	22.7
		5	21.1	20.9	21.3	20.8	20.8	20.9	20.5
		6	20.8	20.9	20.9	20.9	21.7	22.1	21.9
		7	19.9	21.4	21.8	21.6	22.0	22.8	23.6
		8	20.7	21.8	22.5	22.7	22.3	23.0	23.1
		9	22.5	22.7	23.4	23.8	23.7	23.8	24.3
		n =	9	9	9	9	9	9	9
		$\bar{x}$ =	20.3	20.7	21.0	21.2	21.4	21.7	21.8
		s =	1.19	1.24	1.38	1.40	1.25	1.44	1.67
	C 1023	1	23.2	23.5	23.6	23.4	24.1	24.5	24.1
		2	19.6	20.8	20.8	23.0	22.8	22.8	23.1
		3	18.4	19.3	19.8	19.8	20.1	20.3	19.7
		4	20.8	20.6	20.8	20.6	20.4	20.7	21.2
		5	19.3	19.9	19.7	19.8	19.7	19.9	20.3
		6	21.7	22.5	23.1	24.0	23.8	24.3	23.5
		7	22.0	23.3	23.8	23.5	24.1	24.0	24.3
		8	20.3	21.1	21.6	21.1	21.8	21.6	20.9
		9	19.1	20.4	20.6	19.9	20.1	20.2	21.3
		n =	9	9	9	9	9	9	9
		$\bar{x}$ =	20.5	21.3	21.5	21.7	21.9	22.0	22.0
		s =	1.57	1.49	1.59	1.77	1.86	1.89	1.72
Mamma-Ca. J.E. 3.2.2.3b	C 1000	1	20.6	20.5	21.0	20.8	21.0	21.8	21.6
		2	18.4	19.6	20.4	19.7	18.9	19.0	----
		3	18.5	20.1	20.8	21.4	22.1	22.3	21.8
		4	18.6	19.8	19.8	20.3	21.2	20.8	21.1
		5	21.3	21.5	22.8	22.7	22.8	23.5	24.3
		6	22.2	22.4	23.0	22.7	23.9	24.5	24.9
		7	21.3	22.0	22.3	22.8	23.5	23.0	22.8
		8	18.0	17.7	17.8	18.0	18.3	19.0	19.2
		9	23.2	23.0	24.1	23.5	22.9	23.1	23.5
		n =	9	9	9	9	9	9	8
		$\bar{x}$ =	20.2	20.7	21.3	21.3	21.6	21.9	22.4
		s =	1.91	1.66	1.92	1.79	2.00	1.94	1.86
	C 1023	1	21.0	19.0	20.4	20.7	20.8	21.3	20.5
		2	21.1	20.3	21.6	22.3	22.9	23.7	23.9
		3	18.2	18.5	19.3	19.9	20.1	20.3	19.5
		4	22.0	22.5	22.0	22.6	22.7	23.4	23.5
		5	22.8	22.5	22.7	23.4	22.9	23.6	24.0
		6	19.8	18.7	18.7	18.6	19.3	19.9	19.5
		7	21.4	20.8	21.2	21.4	21.4	21.2	----
		8	21.0	18.9	20.9	20.6	21.3	21.5	20.4
		9	19.0	18.5	18.9	19.3	19.5	20.3	19.5
		n =	9	9	9	9	9	9	8
		$\bar{x}$ =	20.7	20.0	20.6	20.9	21.2	21.7	21.4
		s =	1.45	1.64	1.42	1.60	1.41	1.50	2.07

3.2.2.3a Mammakarzinom J.E.; Passage XX; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Nach einer Woche Vorfütterung mit den Futtermischungen C 1000 und C 1023 wurde der Tumor auf jeweils neun dann 5 Wochen alte Tiere transplantiert. Alle 18 Transplantate pro Gruppe wuchsen an. 15 Tage nach der Transplantation konnte die erste Messung durchgeführt werden. Am 29. Tag (3. Messung) wurde ein deutlicher Unterschied zwischen den mittleren Tumorgrößen beider Gruppen festgestellt ($p = < 0,05$; s. Abb.5 u. Tab.7): die Transplantate waren unter dem Mangelfutter um 38% kleiner. Das gleiche prozentuale Verhältnis wurde auch nach einer weiteren Woche (letzte Messung) gefunden. Bei Versuchsende waren in der Kontrollgruppe 1 Tier (30. Tag p.t.r.) und in der Vitamin B6-mangelernährten Gruppe 2 Tiere (33. u. 34. Tag p.t.r.) gestorben.

Zum Zeitpunkt der Tötung am Versuchsende war der Unterschied der Tumorgewichte zwischen beiden Gruppen ebenfalls deutlich ($p = < 0,05$; s. Tab.7). Der Vergleich der Tumorgewichte vor und nach Gefriertrocknung zeigte, daß die Tumoren der Kontrolltiere einen um 2 % höheren H_2O-Gehalt aufwiesen.

Das Mammakarzinom J.E. zeigte deutliche 'response' auf B6-Mangelernährung. Der Versuch wurde in der nächsten Nacktmauspassage wiederholt (s. 3.2.2.3b).

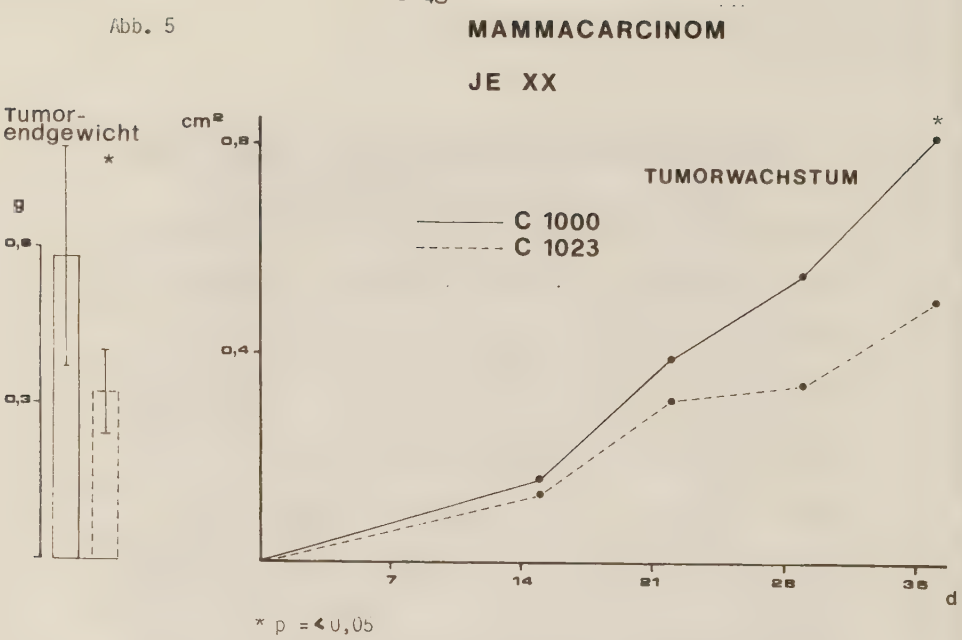
3.2.2.3b Mammakarzinom J.E.; Wiederholung in Passage XXI; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Neun nu/nu-Mäuse, die mit dem Kontrollfutter C 1000 ernährt wurden, entwickelten aus den 18 Transplantaten insgesamt 17 Tumoren. Bei der gleichen Anzahl von Tieren, die das Mangelfutter C 1023 erhielten, bildeten sich 16 der 18 Transplantate zu Tumoren aus. Die erste Tumormessung wurde 14 Tage, die letzte 42 Tage nach der Transplantation durchgeführt. Bis zu diesem Zeitpunkt war in jeder Gruppe 1 Tier gestorben (36. u. 38. Tag p.tr.). In der letzten Messung waren die mittleren Tumorgrößen der Kontrolltiere um 38 % größer als die der B6-mangelernährten. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($p = < 0,05$; s. Abb.6 u. Tab.7). Dasselbe galt für die Differenz der mittleren Tumorendgewichte ($p = < 0,05$; s. Abb.6 u. Tab.7). Im wöchentlichen Abstand wurde die Körpergewichtsentwicklung kontrolliert (s. Tab.8). Sie war in beiden Versuchskollektiven gleichmäßig; so unterschieden sich die mittleren Körpergewichte am Versuchsende um lediglich 5%.

Die Untersuchung erbrachte ein ähnliches Ergebnis wie der Versuch 3.2.2.3a. Das Tumorwachstum wurde bei Vitamin B6-Mangelernährung deutlich gehemmt.

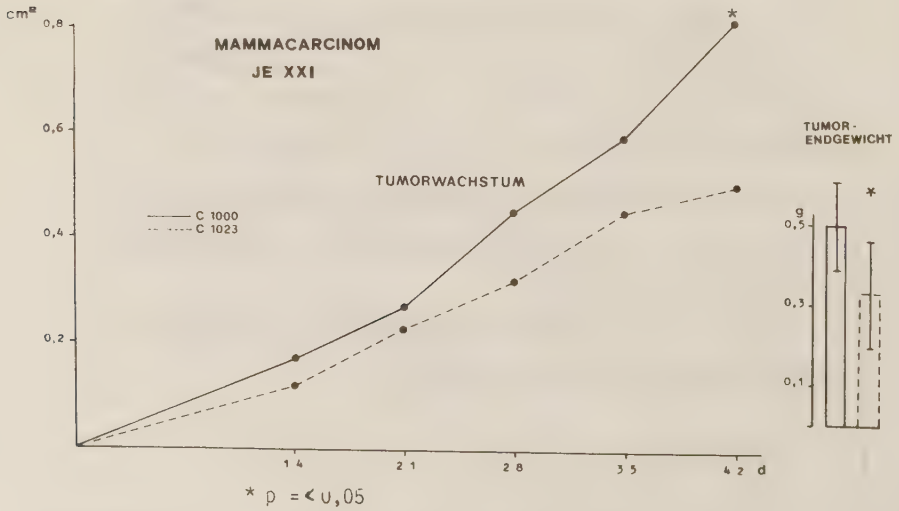
Die histologische Untersuchung der Tumorgewebe beider Gruppen erbrachte keine deutlichen Unterschiede.

Abb. 5



Mammakarzinom J.E., XX. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum und mittlere Tumorgewichte bei Vitamin B_6-armer Ernährung im Vergleich zum Kontrollfutter.

Abb. 6



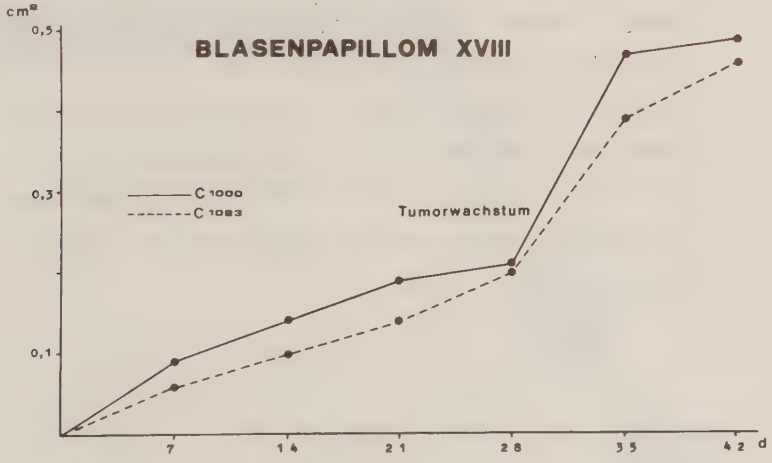
Mammakarzinom J.E., XXI. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum und mittlere Tumorgewichte bei Vitamin B_6-armer Ernährung im Vergleich zum Kontrollfutter.

3.2.2.4 Blasenpapillom B.P.; Passage XVIII; männlich; beidseitiger Tumorbesatz.

Auf den jeweils 9 Tieren pro Gruppe, die in der 18. Passage beidseits mit diesem Tumor besetzt wurden, entwickelten sich in der Kontrollgruppe 12 und bei den B6-mangelernährten Mäusen 15 Transplantate zu wachsenden Papillomen. Nach anfangs verzögerter Entwicklung konnte von der 4. Woche an eine Wachstumsbeschleunigung verzeichnet werden. Die beiden Versuchsgruppen ließen dabei keinen prinzipiellen Unterschied im Wachstumsverlauf der Tumoren erkennen. Zeitweise auftretende Differenzen dürften bei der Kleinheit der Papillome durch Meßfehler erklärbar sein (s. Abb. 7 und Tab. 7).

In den histologischen Präparaten von Tumoren beider Tierkollektive konnten keine gruppenspezifischen Abweichungen gesehen werden.

Abb. 7



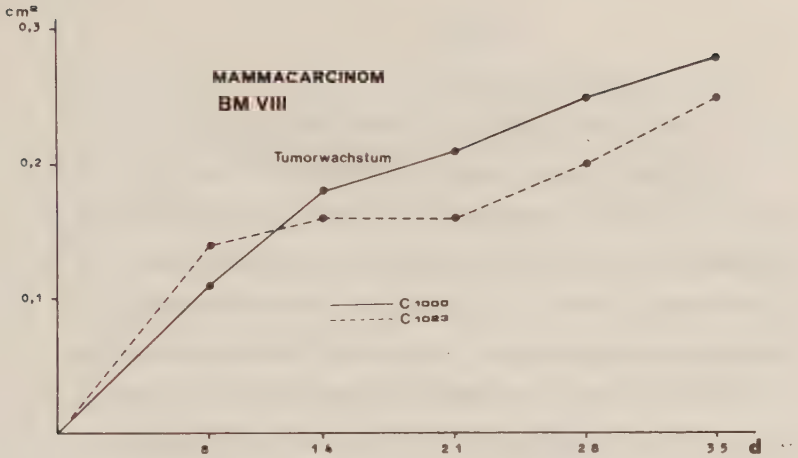
Blasenpapillom B.P., XVIII. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum bei Vitamin B6-armer Ernährung im Vergleich zum Kontrollfutter.

3.2.2.5 Mammakarzinom B.M.; Passage VII; weiblich; beidseitiger Tumorbesatz.

Nach siebentägiger Vorfütterung mit den entsprechenden Futtermischungen (C 1000 bzw. C 1023) erhielten zwei Mäusegruppen von 9 bzw. 8 Tieren beidseits Transplantate des Mammakarzinoms. In der Kontrollgruppe (Futter C 1000) gingen 14 der insgesamt 16 Transplantate an und zeigten Wachstum. Bei den Vitamin B6-mangelernährten Tieren wuchsen alle 18 gesetzten Tumoren. Bei extrem langsamer Entwicklung waren die Wachstumsverläufe der Tumoren in den beiden Tierkollektiven im Prinzip gleich (s. Abb. 8 und Tab. 7). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Wachstumshemmung durch Vitamin B6-Mangelernährung.

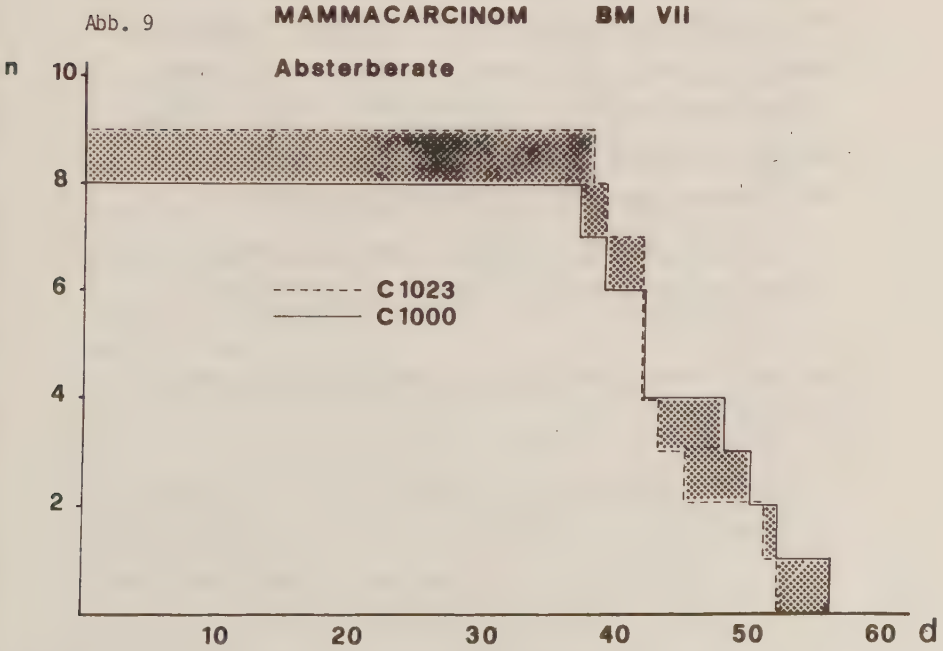
Bis zur 5. Messung (35 Tage p.tr.) lebten sämtliche Tiere. In diesem Versuch wurde ergänzend der mögliche Einfluß der beiden unterschiedlichen Versuchsfutter auf die Überlebensdauer der tumortragenden Nacktmäuse geprüft. Die Darstellung der Absterberaten in der Abbildung 9 läßt keinen von dem Kontrollfutter abweichenden Effekt des Vitamin B6-Mangels auf die Lebenserwartung der Tiere erkennen.

Abb. 8



Mammakarzinom B.M., VII. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum bei Vitamin B_6-armer Ernährung im Vergleich zum Kontrollfutter.

Abb. 9



Mammakarzinom B.M., VII. Passage auf NMRI-nu/nu. Verlauf der Absterberate zweier Nacktmausgruppen unter der Fütterung von Futtermischungen mit unterschiedlichem Vit. B_6-Gehalt.

3.2.2.6a Mammakarzinom C.H.; Passage XVIII; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

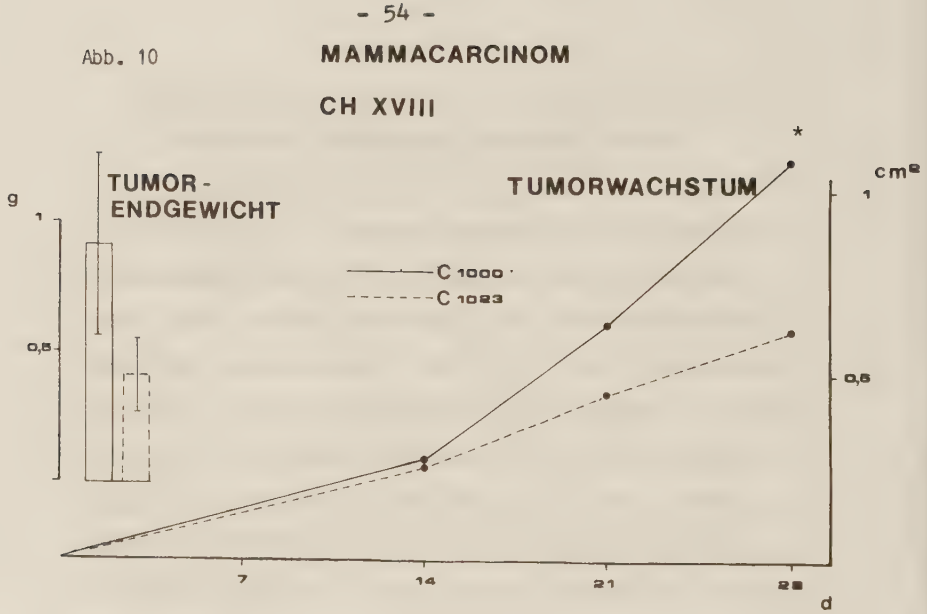
Ab dem 7. Tag vor der Transplantation wurden wiederum zwei Gruppen von je 9 Tieren mit den beiden unterschiedlichen Futtermischungen (C 1000 u. C 1023) ernährt. Von den gesetzten Transplantaten zeigten, bis auf eines in der Kontrollgruppe, alle Wachstum. Bei der ersten Messung 14 Tage p.tr. ergab sich nur ein minimaler Größenunterschied zwischen den Tumoren beider Kollektive (s. Abb. 10 u. Tab. 7). Danach wuchsen diejenigen auf den Kontrolltieren jedoch ungleich stärker. So konnte bei der dritten und letzten Messung (28. Tag p.tr.) ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p = < 0.05$). Die Tiere, von denen bis zu diesem Zeitpunkt keines gestorben war, wurden getötet und die Tumoren entnommen und gewogen. Dabei betrug die Differenz der mittleren Tumorgewichte zwischen beiden Versuchsgruppen 55 %. Sie erwies sich als deutlich ($p = < 0.05$; s. Abb. 10 u. Tab. 7).
Die histologische Untersuchung ließ keine Unterschiede erkennen.
Der Versuch wurde in der XXXII. Nacktmauspassage wiederholt (s. 3.2.2.6b).

3.2.2.6b Mammakarzinom C.H.; Wiederholung in Passage XXXII; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Im Unterschied zu dem Versuch 3.2.2.6a wurden die 9 Tiere jeder Gruppe in diesem Wiederholungsversuch bereits 16 Tage vor dem Besatz mit Tumormaterial auf die entsprechenden Futterarten umgestellt. Bei den Kontrolltieren starb eine Nacktmaus unmittelbar nach der Transplantation. Sämtliche gesetzten Transplantate zeigten Wachstum, so daß in der Kontrollgruppe 16 und in der Vitamin B6-Mangelgruppe 18 Tumoren zu beobachten waren. Bereits in der zweiten Woche p.tr. zeigte sich ein stärkeres Tumorwachstum bei den vollwertig ernährten Tieren (s. Abb. 11 und Tab.7). In den nachfolgenden wöchentlichen Messungen vergrößerte sich diese Differenz zunehmend. Bei Versuchsende, (6 Wochen p.tr.), konnte ein deutlicher Unterschied sowohl für die erreichten Tumorgrößen, wie auch für die Tumorgewichte festgestellt werden ($p = < 0.05$; s. Abb. 11 u. Tab.7). In der letzten Versuchswoche waren in der Kontrollgruppe 1 Tier und bei den mit Vit. B6 - unterversorgten Mäusen 2 Tiere gestorben. Die letzte Messung erfolgte daher an jeweils 14 Tumoren pro Gruppe.

Mit diesem Wiederholungsversuch wurden die Ergebnisse bestätigt, die mit dem gleichen Tumor in seiner 18. Passage erreicht worden waren. Der Tumor zeigte hinsichtlich seiner Wachstumsgeschwindigkeit wiederum eine hohe Empfindlichkeit gegen Vitamin B6-Mangelernährung.

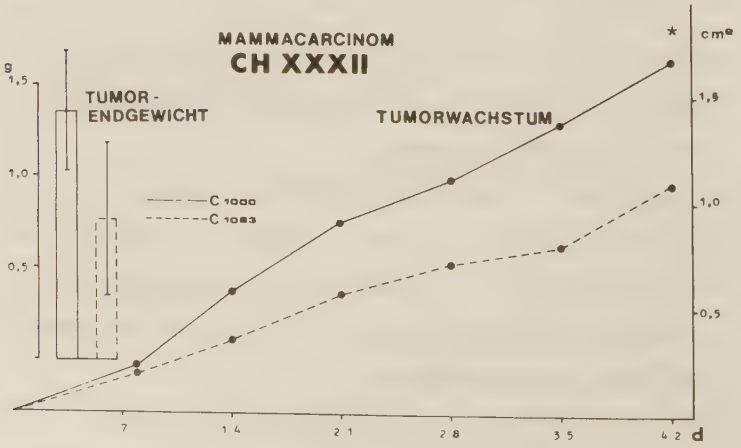
Abb. 10



* p = < 0,05

Mammakarzinom C.H., XVIII Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum bei Vitamin B_6-armer Ernährung im Vergleich zum Kontrollfutter.

Abb. 11



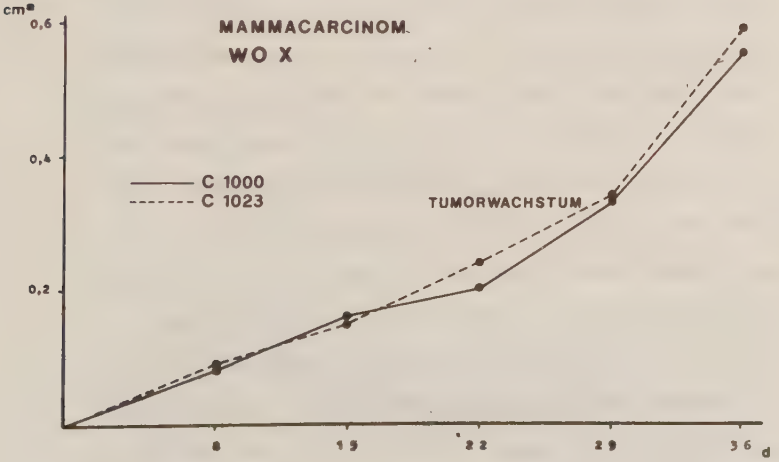
* p = < 0,05

Mammakarzinom C.H., XXXII. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum bei Vitamin B_6-armer Ernährung im Vergleich zum Kontrollfutter.

3.2.2.7 Mammakarzinom W.O.; Passage X; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

In diesem Versuch standen für jede Gruppe nur 8 Tiere zur Verfügung. Sie erhielten vom 7. Tag vor der Transplantation an die Versuchsfutter C 1000 bzw. C 1023. Zum Zeitpunkt der Transplantation betrug das Alter der Mäuse 38 Tage. Von den jeweils gesetzten 16 Tumortransplantaten entwickelten sich unter dem Normalfutter 14 und unter dem Mangelfutter 15 zu langsam wachsenden Tumoren. Durch den Tod von einem Tier in jedem Kollektiv (29 bzw. 31 Tage p.tr.) bezog sich das letzte Messergebnis auf 12 bzw. 13 Tumoren. Der in Abbildung 12 (s. auch Tab. 7) dargestellte Wachstumsverlauf ist für beide Nacktmausgruppen nahezu identisch.

Abb. 12



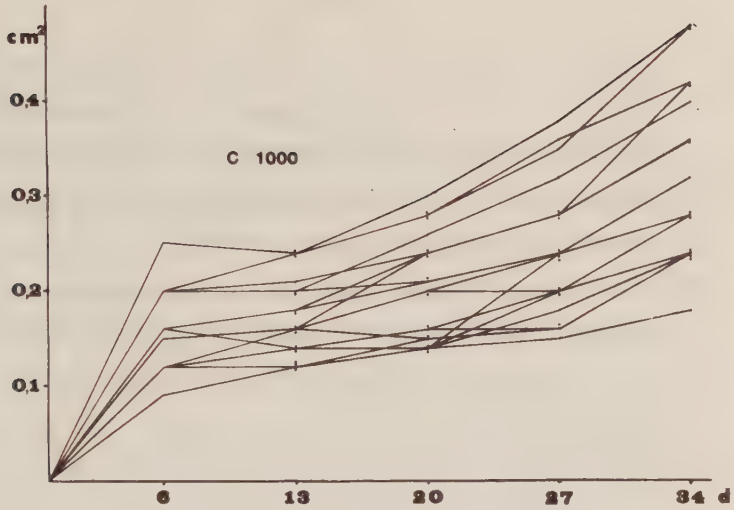
Mammakarzinom W.O., X. Passage auf NMRI-nu/nu.

Mittleres Tumorwachstum bei Vitamin B6-Mangel im Vergleich zum Kontrollfutter.

3.2.2.8a Mammakarzinom S.I.; Passage XV; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

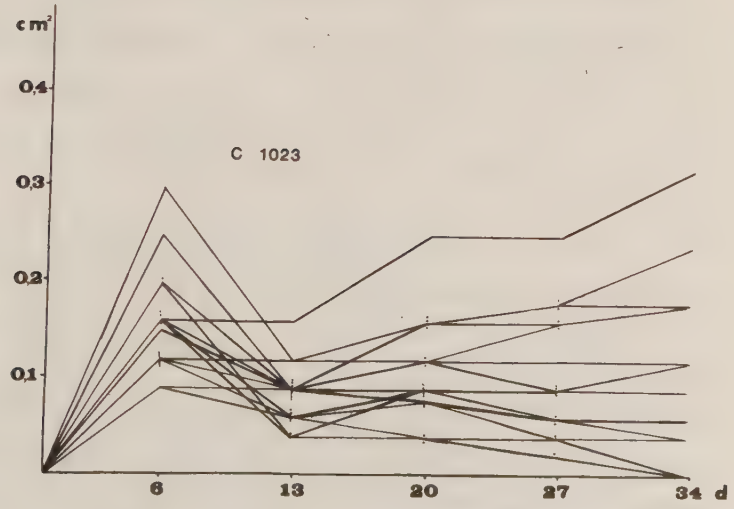
Der als extrem langsam wachsend bekannte Tumor wurde nach 7-tägiger Vorfütterung mit den Futtermischungen C 1000 bzw. C 1023 auf jeweils 9 Nacktmäuse beidseitig transplantiert. Eine Kontrolle am 6. Tag p.tr. ließ ein Anwachsen des größten Teiles der Tumorstückchen vermuten. Jedoch wiesen von den 18 pro Gruppe gesetzten Transplantaten 4 in der B6-defizient ernährten und 1 in der Kontrollgruppe eine weißliche Verfärbung auf, was auf einen mangelhaften Gefäßanschluß hindeutete. In der folgenden Messung nach 7 Tagen, hatten sich die Tumoren der vollwertig ernährten Tiere geringfügig entwickelt. Demgegenüber waren diejenigen der B6-mangelversorgten Mäuse um nahezu die Hälfte kleiner (s. Abb. 13 a u. b; Tab. 7). Gleichzeitig hatte sich hier der Anteil der hell erscheinenden Transplantate auf 7 von 18 erhöht und nahm in den folgenden Messperioden weiter zu. Die weißliche Verfärbung ging dabei mit einer Verkleinerung der Transplantate oder einem Stillstand ihrer Entwicklung einher. Zwischen der 4. und 5. (letzten) Messung starben in der Vit. B6-Mangelgruppe 2 Tiere. Auf einer Nacktmaus waren die Tumoren nicht mehr auffindbar, so daß noch 12 Transplantate zu beurteilen waren. Bei den Kontrolltieren setzte sich hingegen das sehr langsame Tumorwachstum fort. Hier starb ein Tier in der letzten Versuchswoche.

Abb. 13 a



Mammakarzinom S.I., XV. Passage auf NMRI-nu/nu. Wachstum der einzelnen Tumoren bei Fütterung mit dem Kontrollfutter ALTROMIN C 1000.

Abb. 13 b



Mammakarzinom S.I., XV. Passage auf NMRI-nu/nu. Wachstum der einzelnen Tumoren bei Fütterung mit dem Vitamin B_6-Mangelfutter ALTROMIN C 1023.

35 Tage p.tr. wurden die Tiere getötet. Eine nachfolgend durchgeführte histologische Untersuchung des aus den B6-defizient-ernährten Tieren entnommenen Gewebes ergab, daß nur einzelne Inseln von Tumorzellen in flächenhaften Nekrosezonen zu finden waren. Dagegen bestanden die Gewebsproben von vollwertig ernährten Tieren überwiegend aus Zellen des Mammakarzinoms mit vergleichsweise erhöhter Mitoserate und nur vereinzelten fokalen Nekrosen.
Der Versuch wurde in der XVII. Nacktmauspassage wiederholt.

3.2.2.8b Mammakarzinom S.I.; Wiederholung in Passage XVII; männlich, kastriert; einseitiger Tumorbesatz.

Der Versuch 3.2.2.8a wurde zwei Nacktmauspassagen später in weitgehend gleicher Anordnung wiederholt. Jedoch erhielten die 9 Tiere der beiden Versuchskollektive in Ermangelung eines ausreichenden Tumormaterials lediglich einseitige Transplantate. Davon entwickelten sich auf den Kontrolltieren 8, auf den Vitamin B6-mangelernährten Nacktmäusen dagegen nur 6 zu langsam wachsenden Tumoren (s. Tab. 7). Zwischen dem 14. und 49. Tag p.tr. (7. Messung) konnte ihre Entwicklung durch wöchentliche Messungen verfolgt werden. Bei 4 der 6 Tumoren auf B6-mangelversorgten Tieren wurde im Versuchsverlauf eine weißliche Verfärbung beobachtet. Zum Zeitpunkt der 7. Messung betrugen die mittleren Tumorgrößen 0,44 cm^2 auf den Mäusen mit Normal- und 0,21 cm^2 auf denen mit Mangelfutter. In der folgenden Woche starb pro Kollektiv 1 Tier. Damit verblieben in

der Kontrollgruppe 7 und in der B6-defizient-ernährten Gruppe lediglich 5 Tumoren

Die histologische Untersuchung der Tumorgewebe ergab ähnliche Ergebnisse wie im vorangegangenen Versuch. D.h. die Tumoren aus Nacktmäusen unter Ernährung mit dem Kontrollfutter C 1000 wiesen einen hohen Anteil an tumorösen Zellen mit vergleichsweise erhöhter Mitoserate und nur vereinzelt fokale Nekrosen auf.

Die Tumoren aus B6-mangelernährten Mäusen (Futter C 1023) dagegen zeigten nur einzelne Zellinseln des Mammakarzinoms mit wenigen mitotischen Teilungen in ausgebreiteten Nekrosezonen.

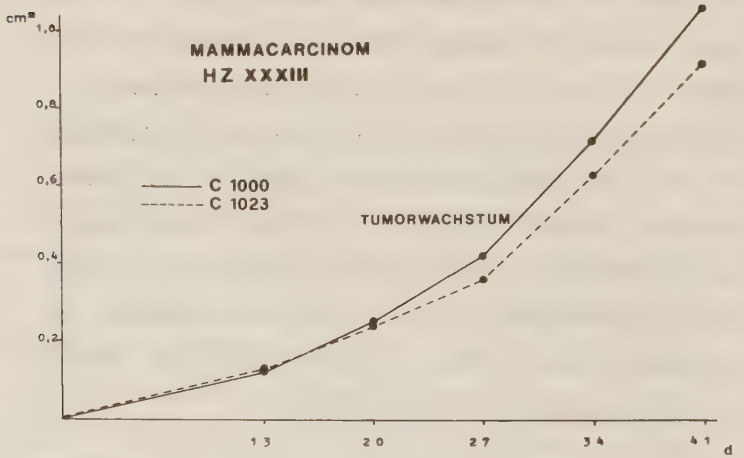
Das extrem langsame Wachstum, sowie die geringen zur Verfügung stehenden Tumorzahlen erschwerten die Beurteilung des Mammakarzinoms S.I. hinsichtlich seiner möglichen Wachstumsabhängigkeit vom Vitamin B6. Für beide an diesem Karzinom durchgeführten Untersuchungen gilt jedoch, daß die Ergebnisse der histologischen Untersuchung eine Zugehörigkeit zu den Tumoren mit Vit. B6-response wahrscheinlich machen.

3.2.2.9 Mammakarzinom H.Z.; Passage XXXIII; weiblich; beidseitiger Tumorbesatz.

Zwei Gruppen von jeweils 9 weiblichen Mäusen mit unterschiedlicher Fütterung (C 1000 bzw. C 1023) erhielten beidseitig Heterotransplantate eines Mammakarzinoms. Der Tumor stammte von einer Patientin vor der Menopause. Die insgesamt 36 gesetzten Tumoren zeigten eine Angehrate von 100 %. 13 Tage p.tr.

konnte die erste Messung vorgenommen werden. Bei Versuchsende (41. Tag p.tr.) war in beiden Gruppen je eine Maus durch Tod ausgeschieden (27 bzw. 29 Tage p.tr.). Im Beobachtungszeitraum vollzog sich die Entwicklung der Tumoren in ähnlicher Größenordnung, wenn auch auf leicht unterschiedlichem Niveau (s. Abb. 14 u. Tab. 7). Eindeutige Differenzen zwischen den Tumorgrößen infolge des verschiedenen Vitamin B6-Angebots konnten zu keinem Zeitpunkt festgestellt werden.

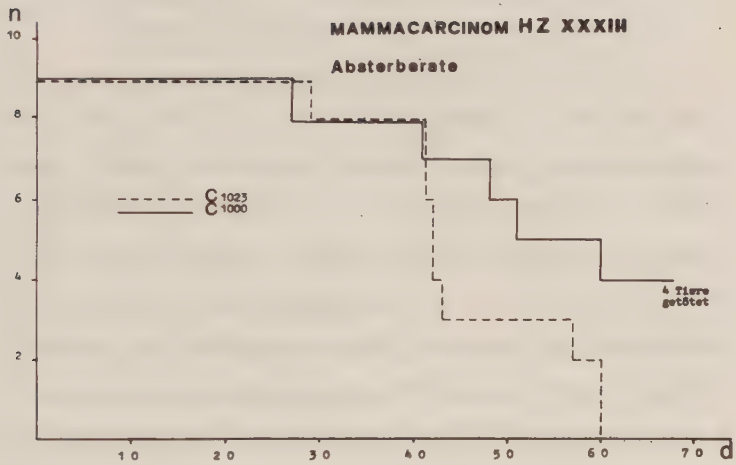
Abb. 14



Mammakarzinom H.Z., XXXIII. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum bei Vitamin B6-armer Ernährung im Vergleich zum Kontrollfutter.

Die Tiere blieben über die letzte Messung hinaus am Leben, und ihre Absterberate wurde verfolgt. Die mit dem Futter C 1000 ernährten Kontrolltiere zeigten dabei längere Überlebenszeiten. Dies ist der Abbildung 15 zu entnehmen.

Abb. 15



Mammakarzinom H.Z., XXXIII. Passage auf NMRI-nu/nu. Verlauf der Absterberate zweier Nacktmauskollektive unter der Fütterung von Futtermischungen mit unterschiedlichem Vitamin B6-Gehalt.

3.2.2.10a Mammakarzinom S.T.; Passage XXXII; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Sieben Tage vor der Transplantation waren die Tiere auf die Ernährung mit den beiden Futterarten (C 1000 bzw. C 1023) umgestellt worden. Danach konnte bei den 9 B6-mangelernährten Nacktmäusen, ebenso wie bei den 9 Tieren, die mit dem Kontrollfutter gefüttert wurden, ein Angehen aller Transplantate beobachtet werden. Um den 20. Tag p.tr. zeigten die Tumoren auf den Mäusen der mangelversorgten Gruppe ein zunehmend geringeres Wachstum. Bis zur letzten Messung (45 Tage p.tr.) hatte die Differenz der mittleren Tumorgrößen zwischen beiden Gruppen 43 % erreicht und erwies sich als signifikant ($p = < 0{,}05$; s. Abb. 16 u. Tab.7). Damit zeigte das Mammakarzinom S.T. eine Beeinflußbarkeit seines Wachstums durch Vitamin B6-Mangel.

Die vergleichende histologische Untersuchung von Tumorgewebe aus beiden Tiergruppen ließ keine Unterschiede erkennen.

Der Versuch wurde wiederholt.

3.2.2.10b Mammakarzinom S.T.; Wiederholung in Passage XLVIII; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Der Versuch entsprach in Material und Versuchsanordnung weitgehend dem Versuch 3.2.2.10a. Jedoch standen hier für jede Gruppe 12 Tiere zur Verfügung, so daß jeweils 24 Transplantate zu beobachten waren. Sowohl in der Kontrollgruppe, als auch bei den Vitamin B6-mangelernährten Tieren entwickelten sich davon zwei nicht zu wachsenden Tumoren.

Darüber hinaus wurde an einem dritten Tierkollektiv von 12 beidseits transplantierten Mäusen der mögliche Effekt täglicher Vitamin E-Gaben auf die Tumorentwicklung untersucht (Tab.1, 2). Mit dem Futter ALTROMIN C 1000 entsprach das Futter dieser Tiere dem der Kontrollgruppe des Hauptversuches. Vom 20. Tag nach der Transplantation an erhielten sie dann tägliche Gaben von 1,25 mg DL-alpha-Tokopherol-acetat (Ephynal(R)) pro Tier subcutan. Auch in dieser Gruppe waren nicht alle, sondern nur 22 der 24 gesetzten Transplantate angegangen.

In der Abbildung 17 sind zunächst die Tumorwachstumskurven des Wiederholungsversuches dargestellt (s.a. Tab.7). Ein Vergleich mit Abbildung 16 zeigt sehr ähnliche Wachstumsverläufe sowohl bei den Kontrolltieren, wie auch bei den B6-defizienternährten Mäusen. In beiden Versuchsgruppen war vor der letzten Messung jeweils 1 Tier gestorben. Daher bezog sich das Ergebnis dieser Endmessung auf 20 Tumoren pro Gruppe. Sie erbrachte wiederum einen deutlich ausgeprägten Unterschied der Tumorgrößen zwischen den beiden Tierkollektiven. Er betrug 33%

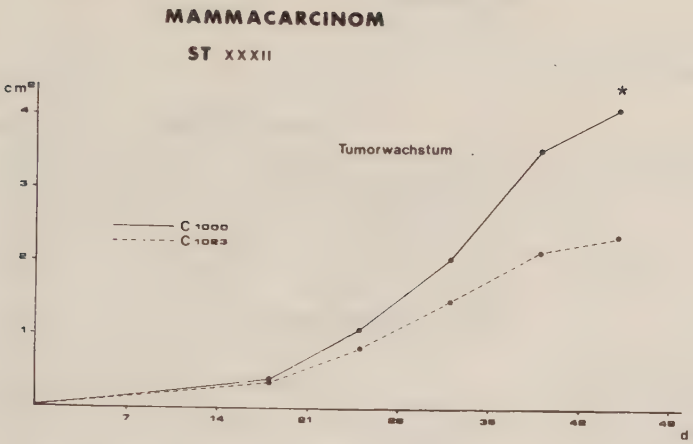
und war signifikant ($p \leq 0.05$). Das gleiche galt für den Vergleich der Tumorendgewichte ($p \leq 0,05$; s.a. Tab.7). Hier betrug die Differenz 46 %.

In der Abbildung 18 sind neben den beiden besprochenen Wachstumskurven der Abb. 17 die Messergebnisse des Vitamin E-behandelten Nackmauskollektivs dargestellt (s.a. Tab.7). Hier entwickelten sich die Tumoren - verglichen mit der Kontrolle - bereits vor der Vitamin E-Gabe geringfügig schneller. Diese Entwicklung setzte sich jedoch nach täglichen Vit. E-Applikationen fort und ergab in der letzten Versuchswoche einen deutlichen Unterschied zwischen den mittleren Tumorgrößen sowie den Tumorendgewichten beider Gruppen ($p \leq 0,05$; s.a. Tab.7).

Bei Versuchsende betrug der Anteil des Tumorgewichtes am Gesamtkörpergewicht bei den Kontrolltieren 5,5 %, bei den Vitamin E-überversorgten Mäusen 7,2 % und bei den B6-defizienternährten Tieren 2,7 %.

Während sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Vitamin B6-Mangelgruppe im Verlauf des Versuches (30 bzw. 33 Tage p.tr.) jeweils 1 Tier starb, überlebten im Vit. E-behandelten Tierkollektiv sämtliche Nacktmäuse.

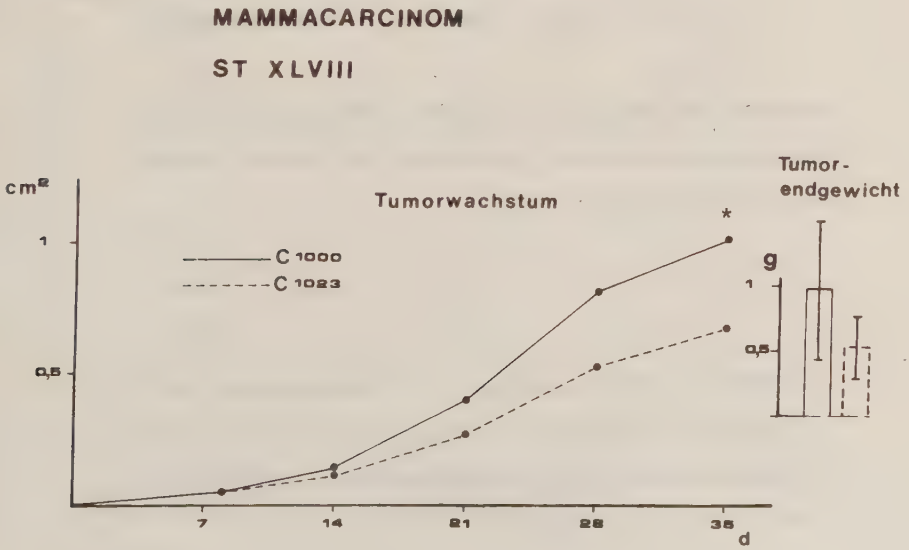
Abb. 16



* p = 0,05

Mammakarzinom S.T., XXXII. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum bei Vitamin B_6-Mangel im Vergleich zum Kontrollfutter.

Abb. 17

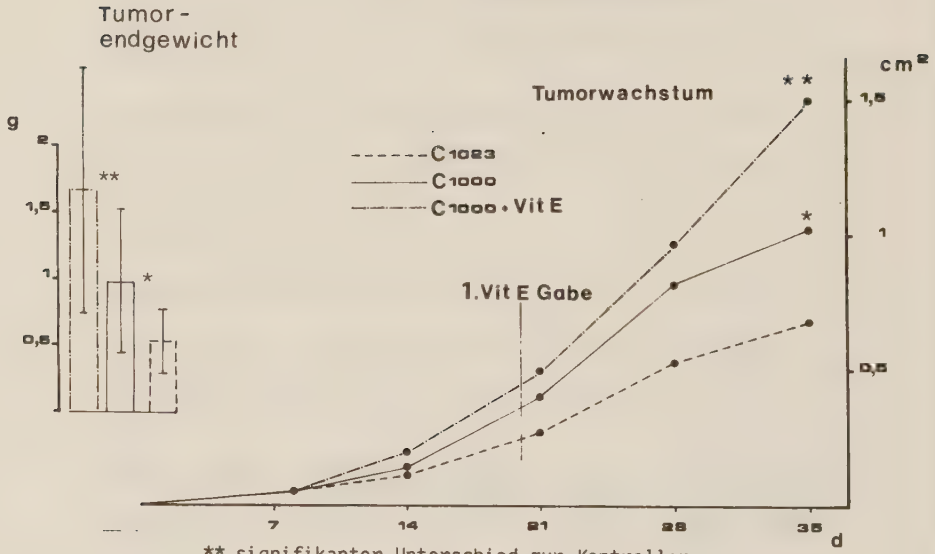


* p = 0,05

Mammkarzinom S.T., XLVIII. Passage auf NMRI-nu/nu.Mittleres Tumorwachstum und mittleres Tumorendgewicht bei Vitamin B_6-Mangel im Vergleich zum Kontrollfutter.

ABB. 18

MAMMACARCINOM
ST XLVIII



** signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe

* signifikanter Unterschied zur B6-Mangelgruppe

Mammakarzinom S.T., XLVIII. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum bei Vitamin E-Überangebot und Vitamin B6-Mangel im Vergleich zum Kontrollfutter.

Die Ergebnisse der Untersuchungen an 9 Mammakarzinomen und 1 Blasenpapillom hinsichtlich eines Effektes einer Vitamin B6-Mangelernährung auf ihr Wachstumsverhalten in Nacktmäusen sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Tabelle 9

Wachstum von neun menschlichen Brusttumoren sowie eines menschlichen Blasenpapilloms auf der Nacktmaus hinsichtlich des Einflusses eines Vitamin B6-defizienten-Spezialfutters.

Tumor	Nacktmaus-passage	Wachstumshemmung unter Vitamin B6 -Mangelernährung	Versuch
S.C.	XXVI	nein	3.2.2.1
D.Z.	IV	nein	3.2.2.2
J.E.	XX	ja*	3.2.2.3a
J.E.	XXI	ja*	3.2.2.3b
B.P.	XVIII	nein	3.2.2.4
B.M.	VII	nein	3.2.2.5
C.H.	XVIII	ja*	3.2.2.6a
C.H.	XXXII	ja*	3.2.2.6b
W.O.	X	nein	3.2.2.7
S.I.	XV	ja**	3.2.2.8a
S.I.	XVII	ja**	3.2.2.8b
H.Z.	XXXIII	nein	3.2.2.9
S.T.	XXXII	ja*	3.2.2.10a
S.T.	XLVIII	ja*	3.2.2.10b

* signifikant nach U-Test $p = < 0,05$

** Die Feststellung einer Vit. B6-'response' beruht u.a. auf histologischen Alterationen unter B6-Mangel.

3.2.3. Einfluß eines Vitamin B6-Überangebotes auf das Tumorwachstum (Tab 1, 3/1).

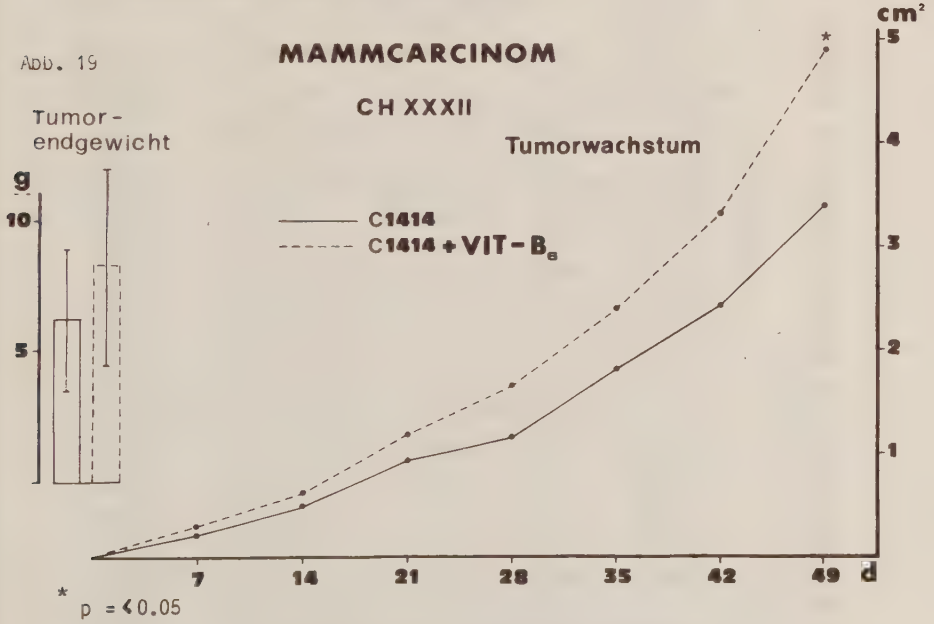
Drei der in den vorangegangenen Untersuchungen als B6-'responder' (=verlangsamtes Wachstum bei Vit. B6-Mangel) erkannten Mammakarzinome wurden zu weiterführenden Experimenten herangezogen. Es handelte sich um die Tumoren S.T., C.H. und J.E.. Hierbei ging es um die Frage, inwieweit die Vitamin B6-Abhängigkeit dieser Malignome auch über ein Vitamin B6-Überangebot nachweisbar ist.

3.2.3.1 Mammakarzinom C.H.; Passage XXXII; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Zwei Gruppen von jeweils 12 Nacktmäusen wurden mit ALTROMIN C 1414(R), einem Standardfutter für Nacktmäuse (s. Tab.2), ad libitum ernährt. Mit diesem Futter waren die Tiere bereits in der Aufzuchtphase gefüttert worden, so daß eine Futterumstellung vermeidbar war. Der Gehalt an Vitamin B6 in dieser Futtermischung beträgt 15 mg/kg. Vier Tage nach vorangegangener Kastration wurden auf die 5 Wochen alten Mäuse pro Versuchskollektiv insgesamt 24 Transplantate gesetzt, von denen alle anwuchsen. Vom 1. Tag nach der Transplantation an erhielten die Tiere subcutane Injektionen von Benadon(R) (Pyridoxinhydrochlorid) in der Dosierung von 1,25 mg pro Tier und Tag. Der Vergleich der so behandelten Mäuse mit der unbehandelten Kontrollgruppe ergab bereits nach 14 Tagen einen Unterschied im Tumorwachstum von 27 % zugunsten der Benadon(R)-Gruppe.

Nach 4 Wochen erhöhte sich dieser Wert auf 43 % und bei der letzten Messung (nach 7 Wochen) auf 45 %. Dieser Unterschied war signifikant ($p = < 0{,}05$; s. Abb. 19 und Tab.10). Auch bei den Tumorgewichten am 50. Tag p.tr. zeigten sich Unterschiede (s. Abb. 19) , die sich jedoch nicht sichern ließen. Bis zum Versuchsende wurden in der Benadon(R)-Gruppe zwei (43 u. 45 Tage p.tr.) und im Kontrollkollektiv drei (37, 39 u. 46 Tage p.tr.) tumorbedingte Todesfälle registriert.

Abb. 19



Mammakarzinom C.H., XXXII. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum und Tumorendgewichte nach zusätzlichen Vitamin B6-Gaben (ab 1. Tag p.tr.) im Vergleich zum Standardfutter.

Tabelle 10

Tumorgrößen, Tumorgewichte und Körpergewichte bei Vitamin B6-Überangebot im Vergleich zum Kontrollfutter

Tumor	Futter-art	Tumorgröße (cm^2)																Gewicht (g)				
		n*	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	n**	Tumor- $\bar{x}$	Tumor- s	Körper- $\bar{x}$	Körper- s	Tag p.tr.
Tag p.tr.:			7.		14.		21.		28.		35.		42.		49.							
Mamma-Ca. C.H. 3.2.3.1	C 1414	24	0.22	0.08	0.48	0.17	0.93	0.25	1.14	0.34	1.81	0.69	2.43	0.81	3.40	1.39	18	6.18	2.71	29.0	4.22	49.
	C 1414 +Vit.B6	24	0.27	0.11	0.61	0.25	1.17	0.45	1.63	0.56	2.38	0.83	3.32	1.23	4.92	1.68	20	8.31	3.72	32.0	4.28	49.
Tag p.tr.:			7.		14.		21.		28.		35.											
Mamma-Ca. J.E. 3.2.3.2a	C 1414	35	0.17	0.05	0.22	0.06	0.40	0.13	0.64	0.24	0.81	0.31					35	0.82	0.37	23.4	2.57	37.
	C 1414 +Vit.B6	32	0.17	0.05	0.22	0.08	0.45	0.17	0.70	0.30	1.05	0.34					28	1.10	0.45	21.0	2.30	37.
Tag p.tr.:			7.		14.		21.		28.		31.		38.									
Mamma-Ca. J.E. 3.2.3.2b	C 1023	27	0.17	0.04	0.32	0.11	0.54	0.18	0.80	0.24	0.93	0.25	1.01	0.27			27	0.88	0.44	22.1	1.84	38.
	C 1023 +Vit.B6	27	0.17	0.06	0.32	0.11	0.59	0.19	0.89	0.25	1.05	0.29	1.40	0.41			26	1.38	0.48	24.0	2.33	38.
Tag p.tr.:					14.		21.		28.		35.		42.									
Mamma-Ca. S.T. 3.2.3.3a	C 1414	24			0.19	0.08	0.74	0.28	1.40	0.61	2.50	0.96	3.64	1.10			24	---Absterberate ermittelt---				
	C 1414 +Vit.B6	23			0.19	0.07	0.77	0.30	1.50	0.57	2.43	0.85	3.13	1.07			20					
Tag p.tr.:			9.		16.		23.		30.		37.											
Mamma-Ca. S.T. 3.2.3.3b	C 1023	22	0.11	0.05	0.24	0.11	0.47	0.21	0.86	0.49	1.34	0.62					16	1.24	0.95	21.9	2.74	37.
	C 1023 +Vit.B6	22	0.13	0.06	0.26	0.12	0.58	0.21	1.30	0.53	1.90	0.83					18	2.18	1.09	23.3	2.99	37.

* Anzahl der Tumoren bei der ersten Messung

** Anzahl der Tumoren bei der letzten Messung

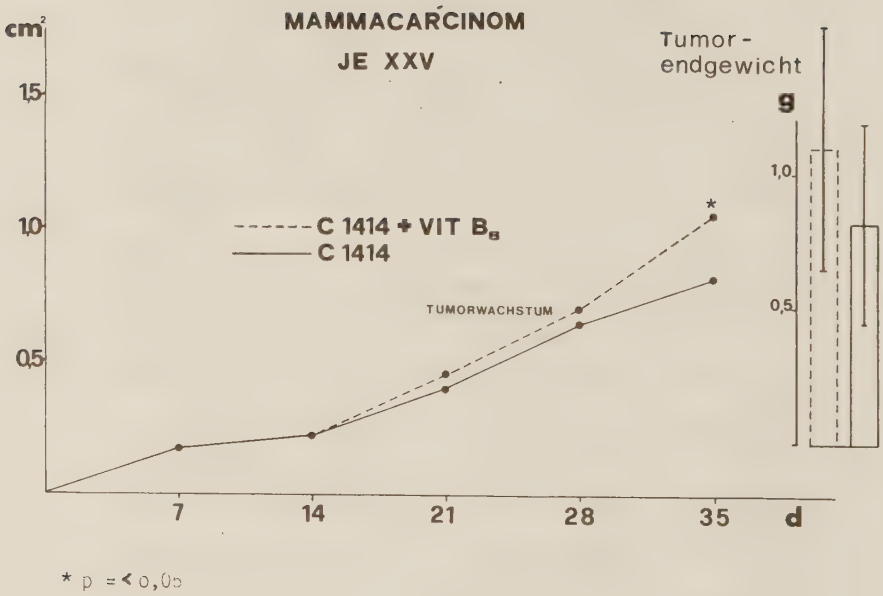
3.2.3.2a Mammakarzinom J.E.; Passage XXV; männlich kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

In dieser Untersuchung standen für die beiden Versuchsgruppen jeweils 18 Nacktmäuse zur Verfügung. Sie erhielten das Standardfutter ALTROMIN 1414 (R) bzw. zusätzlich Benadon(R) wie im Versuch 3.2.3.1. Von den 36 pro Gruppe gesetzten Transplantaten entwickelten sich auf den Tieren, die zusätzliche Gaben von Vitamin B6 erhielten, 32 und auf den Kontrolltieren 35 Tumoren. Die tägliche Applikation von Pyridoxin-hydrochlorid wurde 1 Tag p.tr. begonnen. Anfänglich war in beiden Gruppen eine gleichmäßige Wachstumsentwicklung der Tumoren zu beobachten. Vom 28. Tag an wuchsen dann die Tumoren der Benadon(R)-Gruppe deutlich schneller; schon eine Woche später (36. Tag p.tr.) war der Unterschied bei den mittleren Tumorgrößen, verglichen mit der Kontrolle, signifikant ($p \leq 0{,}05$; s. Abb. 20 und Tab.10). Im Versuchsverlauf starben 2 Tiere der Vitamin B6-behandelten Gruppe (27. u. 34. Tag p.tr).

Das mittlere Tumorendgewicht der Benadon(R)-Tiere betrug 1,1 g und das der Kontrollmäuse 0.82 g (s. Tab.10). Histologisch unterschieden sich die Tumorgewebe beider Gruppen nicht.

In der nächsten Nacktmauspassage wurde der Versuch wiederholt, diesmal jedoch von einer Vitamin B6-Mangelsituation ausgehend (Tab.1, 3/2).

Abb. 20



* p = < 0,05

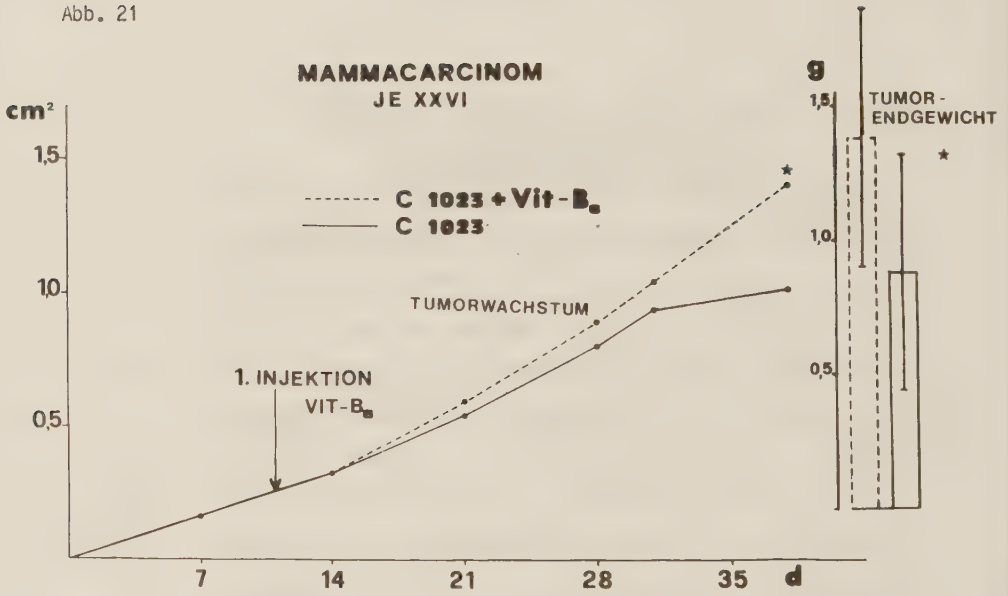
Mammakarzinom J.E., XXV. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum und Tumorendgewicht nach zusätzlichen Vitamin B6-Gaben (ab 1. Tag p.tr.) im Vergleich zum Standardfutter.

3.2.3.2b Mammakarzinom J.E.; Passage XXVI; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Insgesamt 28 Nacktmäuse zweier Versuchsgruppen wurden ab dem 7. Tag vor der Tumortransplantation mit dem Vitamin B6-Mangelfutter C 1023 ernährt. Die 14 Tiere der einen Gruppe erhielten, beginnend am 14. Tag p.tr., tägliche Gaben von Pyridoxinhydrochlorid (1,25 mg Tier und Tag). Bis auf eines in jeder Gruppe hatten sich alle Transplantate bis zu diesem Zeitpunkt zu deutlich wachsenden Tumoren entwickelt. Es waren daher 27 Tumoren pro Gruppe zu beobachten. Bis zum Zeitpunkt der ersten Injektion zeigten die beiden Versuchsgruppen gleiche Zunahmen ihrer mittleren Tumorgrößen (Abb. 21 und Tab.10). Von der 3. Messung an (21. Tag p.tr.) war dann bei den behandelten Tieren eine zunehmende Beschleunigung des Tumorwachstums zu beobachten. In der letzten Versuchswoche wurde ein signifikanter Größenunterschied zur Kontrollgruppe erreicht ($p = < 0,05$). In der Behandlungsgruppe starb 1 Tier (32. Tag p.tr.). Aus technischen Gründen war am 31. Tag p.tr. eine Zwischenmessung nötig. Danach betrug das Messintervall jedoch wieder 7 Tage (s. Abb. 21 und Tab.10).

Der Vergleich der mittleren Tumorendgewichte ergab ein Plus von 0,5 g bei den behandelten Nachtmäusen und erwies sich als signifikant ($p = < 0,05$; s. Tab.10).

Abb. 21



* p = < 0,05

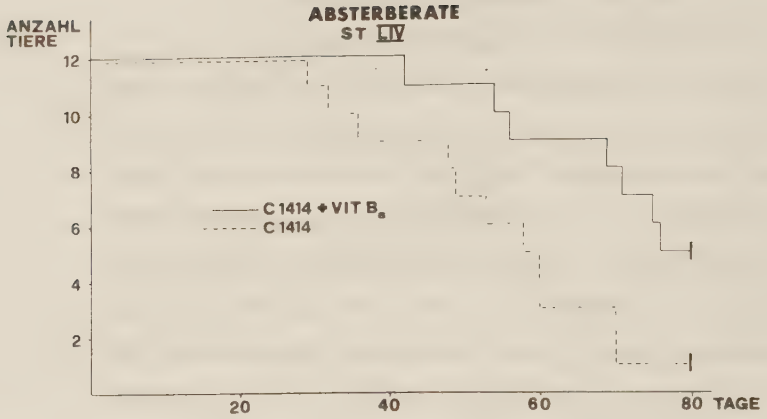
Mammakarzinom J.E., XXVI. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum und Tumorendgewichte nach zusätzlichen Vitamin B6-Gaben (ab 14. Tag p.tr.) im Vergleich zum Vitamin B6-Mangelfutter.

3.2.3.3a Mammakarzinom S.T.; Passage LIV; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

24 männliche Nacktmäuse erhielten, wie bereits in der Aufzuchtphase, das Standardfutter ALTROMIN C 1414 (R). Vier Tage nach der Kastration wurden 12 Tiere der Kontrollgruppe und 12 einer Behandlungsgruppe zugeordnet. Letztere erhielten einen Tag nachdem auf alle Tiere beidseitig Transplantate des Mammakarzinoms gesetzt worden waren, tägliche Injektionen von Pyridoxin-hydrochlorid (1,25 mg/Tier und Tag). Bis auf ein Transplantat in der Vitamin B6-behandelten Gruppe entwickelten sich alle Tumoren. Beginnend mit dem 14. Tag p.tr., konnten insgesamt vier Messungen im wöchentlichen Abstand durchgeführt werden. In der letzten Versuchswoche starben in der Behandlungsgruppe zwei Tiere. Zu keinem Zeitpunkt wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Tumorgrößen beider Gruppen festgestellt (s. Tab.10). Die Absterberate der Tiere wurde - bei Fortführung der Behandlung - bis zum 80. Tag p.tr. verfolgt. Dabei zeigte sich, daß die Vitamin B6-Überversorgung offensichtlich zu einer Verlängerung der Lebenserwartung für die Tiere führte (s. Abb. 22).

Der Versuch mit diesem Mammakarzinom wurde in der nächsten Nacktmauspassage wiederholt, jedoch unter der Fütterung mit dem Vitamin B6-Mangelfutter C 1023 (s. Tab. 4) anstelle des Standardfutters.

Abb. 22

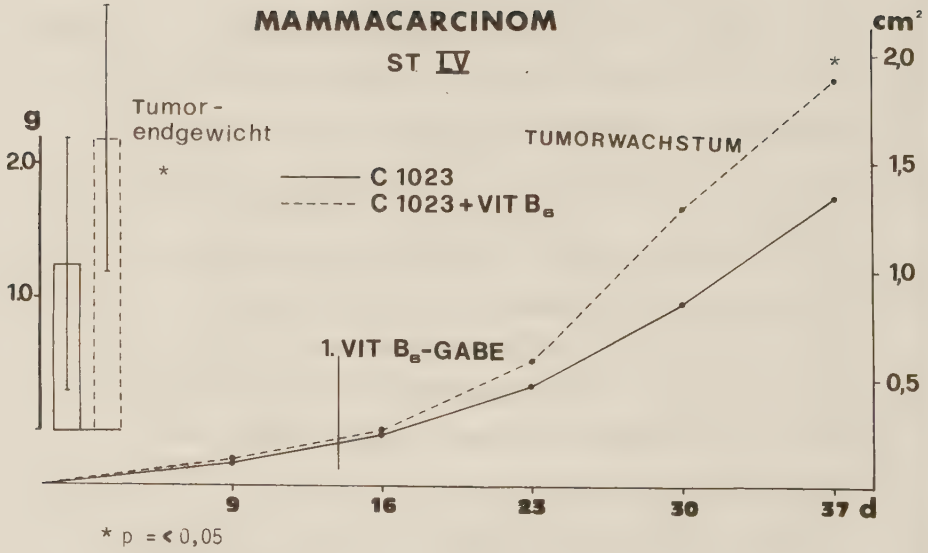


Mammakarzinom S.T., LIV. Passage auf NMRI-nu/nu. Verlauf der Absterberate zweier Nacktmauskollektive mit und ohne zusätzliche Gaben von Vitamin B6 zu dem Standardfutter.

3.2.3.3b Mammakarzinom S.T.; Passage LV; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Nach 7-tägiger Vorfütterung mit dem Vitamin B6-Mangelfutter C 1023 wurde das Mammakarzinom bei 24 Nacktmäusen beidseitig transplantiert. Das Alter der Tiere betrug zu diesem Zeitpunkt 43 Tage. In beiden Gruppen zu je 12 Tieren entwickelten sich 2 Transplantate nicht zu wachsenden Tumoren. Nach 14 Tagen wurde bei einer Tiergruppe mit der täglichen Vitamin-B 6-Therapie (1,25 mg/Tag und Tier) begonnen. Am 23. Tag p.tr., d.h. nach 9-maliger Behandlung, konnte eine Beschleunigung des Tumorwachstums gegenüber den unbehandelten Tieren beobachtet werden. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen vergrößerte sich zunehmend und erreichte zum Zeitpunkt der 5. Messung (37 Tage p.tr.) eine Signifikanz ($p \leq 0{,}05$; s. Abb. 23 und Tab.1o). Auch die Differenz der mittleren Tumorgewichte beider Gruppen war signifikant ($p \leq 0{,}05$; s. Abb. 23 und Tab.10). In der unbehandelten Gruppe starben 3 (28., 31. und 35. Tag p.tr.) und in der Therapiegruppe 2 Tiere (34. und 36. Tag p.tr.).

Abb. 23



Mammakarzinom S.T., LV. Passage auf NMRI-nu/nu. Mittleres Tumorwachstum und Tumorgewicht nach zusätzlichen Vitamin B6-Gaben (ab dem 14. Tag p.tr.) im Vergleich zum Vitamin B6-Mangelfutter.

In dem Abschnitt 3.2.3. wurden 3 Tumoren, die 'response' auf einen Vitamin B6-Mangel gezeigt hatten, auf ihr Wachstumsverhalten nach zusätzlichen Gaben dieses Vitamins untersucht.

Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tabelle 11

Einfluß zusätzlicher Vitamin B6-Gaben auf das Wachstumsverhalten von Tumoren mit B6-'response' im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen.

Versuch	Tumor	Passage	Futter** mit und ohne Benadon(R)	beschleunigtes Tumorwachstum in der Benadon-Gruppe	größere Tumorgewichte in der Benadon-Gruppe	höhere Überlebensrate in der Benadon-Gruppe
3.2.3.1	C.H.	XXXII	C 1414	ja	?*	----
3.2.3.2a	J.E.	XXV	C 1414	ja	?*	----
3.2.3.2b	J.E.	XXVI	C 1023	ja	ja	----
3.2.3.3a	S.T.	LIV	C 1414	nein	----	ja
3.2.3.3b	S.T.	LV	C 1023	ja	ja	----

* Ergebnis konnte nicht abgesichert werden ($p \Rightarrow 0{,}05$).

** Futter: C 1414 mit 15 mg Vit. B6/kg
(Therapiebeginn: 1 Tag post transplantationem)
C 1023 mit 0,1 mg Vit. B6/kg
(Therapiebeginn: 14 Tage post transplantationem)

3.2.4 Einfluß eines Vitamin B6-Antagonisten auf das Wachstum von Mammakarzinomen mit Vitamin B6-'response'(Tab.1,4).

An den Mammakarzinomen C.H. und J.E. wurde in den nachfolgend beschriebenen Versuchen der mögliche Effekt parenteraler Gaben eines Pyridoxin-Antagonisten auf das Tumorwachstum untersucht. Diese Mammakarzinome hatten sowohl auf einen Vitamin B6-Mangel, als auch auf ein Pyridoxin-Überangebot 'response' gezeigt.

3.2.4.1 Mammakarzinom C.H.; Passage XXXII; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Zwei Nacktmauskollektive von jeweils 12 Tieren erhielten vom 7. Tag vor der Transplantation an das Kontrollfutter ALTROMIN C 1000 (15 mg Vit. B6/kg). Auf die dann 35 Tage alten Mäuse wurden subcutan beidseits Transplantate des Mammakarzinoms gesetzt, von denen sich alle zu wachsenden Tumoren entwickelten. Vom 14. Tag p.tr. an erhielten die Tiere der Behandlungsgruppe subcutane Injektionen von Tebesium-S-100(R), dosiert auf eine Menge von 0,4 mg der Wirksubstanz Isonikotinsäurehydrazid pro Tier und Tag. In wöchentlichen Messungen konnte die Tumorentwicklung bis zum 50. Tag p.tr. verfolgt werden. Bis zu diesem Zeitpunkt war in der Kontrollgruppe ein Tier gestorben (27. Tag p.tr.). Die in Tabelle 8 wiedergegebenen Messergebnisse zeigen, daß sich die mittleren Tumorgrößen beider Gruppen zu keinem Zeitpunkt wesentlich unterschieden. Die am Versuchsende ermittelten mittleren Tumorgesamtgewichte und

mittleren Körpergewichte unterschieden sich zwischen beiden Kollektiven nicht signifikant.

Tabelle 12

Wachstumsentwicklung des Mammakarzinoms C.H. ohne bzw. nach parenteralen Gaben von 0,4 mg Isonikotinsäurehydrazid pro Tier und Tag ab 14. Tag p.tr sowie Endgewichte der Tumoren und der Tierkörper.
Fütterung des Kontrollfutters ALTROMIN C 1000 (15 mg Vit. B6/kg).

	Kontrollgruppe			Behandlungsgruppe		
Tag	n	Mittlere Tumorgröße	s	n	Mittlere Tumorgröße	s
7	24	0,23 cm	0,07	24	0,23 cm	0,08
15	24	0,52 "	0,13	24	0,52 "	0,15
22	24	0,89 "	0,32	24	0,90 "	0,33
29	22	1,41 "	0,39	24	1,33 "	0,52
36	22	1,88 "	0,59	24	2,27 "	0,87
43	22	3,11 "	1,17	24	3,27 "	1,13
50	22	4,35 "	1,56	24	4,50 "	1,60
51	Tötung			Tötung		
	Mittleres Tumorgesamtgewicht			Mittleres Tumorgesamtgewicht		
	11	8,75 g*	2,47	12	7,99 g**	2,31
	Mittleres Körpergewicht			Mittleres Körpergewicht		
	11	32,51 g	3,74	12	29,20 g	5,16

* Anteil der Tumorgewichte an den Körpergewichten = 26.9 %
** " " " " " " = 27.4 %

3.2.4.2 Mammakarzinom J.E.; Passage XXV; männlich, kastriert; beidseitiger Tumorbesatz.

Nach 7-tägiger Vorfütterung mit dem Kontrollfutter ALTROMIN C 1000 erhielten zwei Mäusegruppen von jeweils 16 Tieren beidseitig Transplantate des Mammakarzinoms J.E. Die Angehrate betrug in beiden Gruppen 100 %, d.h. es waren pro Kollektiv 32 wachsende Tumoren zu beobachten. 14 Tage p.tr. wurde bei der Behandlungsgruppe mit den täglichen parenteralen Gaben von 0,4 mg Isonikotinsäurehydrazid pro Tier begonnen. Bei den bis zum 45. Tag nach der Transplantation wöchentlich durchgeführten Messungen wurde in der Kontroll- und der Behandlungsgruppe eine annähernd identische Entwicklung der Tumorgrößen beobachtet (s. Tab.13). Bis Versuchsende waren in der Kontrollgruppe 2 (28. und 33. Tag p.tr.) und in dem behandelten Kollektiv 1 Tier (43. Tag p.tr.) gestorben. Die zu Versuchsende ermittelten mittleren Tumorgesamtgewichte und die mittleren Körpergewichte sowie die daraus errechenbaren Anteile der Tumorgewichte am Körpergewicht zeigten nur minimale Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Die Behandlung mit dem Vitamin B6-Antagonisten Isonikotinsäurehydrazid (Tebesium-S-100(R)) hatte keinen Einfluß auf die Entwicklung der Mammakarzinome C.H. und J.E.

Tabelle 13

Wachstumsentwicklung des Mammakarzinoms J.E. ohne bzw. nach parenteralen Gaben von 0,4 mg Isonikotinsäurehydrazid pro Tier und Tag ab 14. Tag p.tr. sowie Endgewichte der Tumoren und der Tierkörper.
Fütterung des Kontrollfutters ALTROMIN C 1000 (15 mg Vit. B6 / kg).

	Kontrollgruppe			Behandlungsgruppe		
Tag	n	Mittlere Tumorgröße	s	n	Mittlere Tumorgröße	s
10	32	0,16 cm^2	0,04	32	0,19 cm^2	0,06
17	32	0,36 "	0,10	32	0,34 "	0,13
24	32	0,57 "	0,18	32	0,52 "	0,17
31	30	0,74 "	0,20	32	0,72 "	0,21
38	28	1,11 "	0,34	32	1,09 "	0,33
45	28	1,31 "	0,43	30	1,33 "	0,48
46		Tötung			Tötung	
		Mittleres Tumor-gesamtgewicht			Mittleres Tumor-gesamtgewicht	
	14	1,35 g*	0,57	15	1,47 g**	0,49
		Mittleres Körpergewicht			Mittleres Körpergewicht	
	14	26,77 g	2,51	15	27,51 g	2,79

* Anteil der Tumorgewichte an den Körpergewichten = 5.0 %
** " " " " " " = 5.3 %

4. Diskussion

Das Vitamin B6 ist in Form von Pyridoxalphosphat an einer Vielzahl von Stoffwechselvorgängen beteiligt. Die ganze Breite der durch dieses Coenzym katalysierten Reaktionen wird in einer Zusammenfassung von SAUBERLICH (1968) aufgezeigt. Die Coenzym-Funktion des Vitamin B6 in Aminosäure-Decarboxylasen und -Transaminasen macht es verständlich, daß es bei Vitamin-B6-Mangel zu erheblichen Störungen im Proteinhaushalt kommt. Die meisten der Pyridoxalphosphat benötigenden Enzyme sind am nicht-oxydativen Aminosäurestoffwechsel beteiligt. Die vermehrte Ausscheidung von Xanthurensäure ist eine der ersten erfaßbaren Störungen des Stoffwechsels der Aminosäure Tryptophan. Mit dem Tryptophan-Belastungstest konnte ich an nicht tumortragenden Nacktmäusen nach achttägiger Vitamin B6-Mangelernährung ein maximales Pyridoxindefizit nachweisen.

Beim menschlichen Brustkrebspatienten fanden POTERA et al. (1977) deutlich abgesenkte Werte des Pyridoxalphosphats. Dieser Verlust des Coenzyms ist bei frühzeitig erkannten Prozessen geringer als bei länger bestehender Krankheit (Rezidivbildung, Metastasierung). Einige Autoren beobachteten darüberhinaus bei Patienten mit Mammakarzinomen das Auftreten abnormer Stoffwechselmetaboliten nach Tryptophanbelastung (ROSE, 1967; DAVIS et al., 1973; BELL et al., 1975). LEKLEM et al. (1979) vermuteten, daß die Tumor-"Last" selbst dazu beiträgt, den Bedarf des Patienten an Vitamin B6 zu steigern.

Diese Befunde an menschlichen Brustkrebspatienten deuten bereits darauf hin, daß zwischen dem Tumor und seinem Träger eine Konkurrenz um das Vitamin B6 bestehen könnte. FORTMEYER et al. (1982) betonten dann den wesentlichen Unterschied zwischen dem Nacktmausmodell und der Situation beim Menschen: Aufgrund des Verhältnisses von Tumorgröße zu Körpergröße kann bei der Maus bei schnell wachsenden Malignomen sehr bald eine Nahrungskonkurrenz zwischen Tumor und Wirtsorganismus erreicht werden.

Wichtige Vorarbeiten zur Untersuchung des Effekts von B-Vitaminen auf das Wachstumsverhalten von Mammakarzinomen leistete FORTMEYER (1981 a). Nach parenteralen Gaben eines Vitamin B -Komplexes erreichte er an zwei von vier untersuchten Mammakarzinomen eine Beschleunigung des Wachstums. Das verwendete Kombinationspräparat enthielt die Vitamine B1, B2, B6 und B12 sowie Nikotinsäure, Biotin und Pantothensäure. In einer nachfolgenden Untersuchung gelang ihm dann - durch Prüfung mit verschiedenen Mangeldiäten - bei einem "responder" die Eingrenzung auf die Vitamine B1 und B6. Das Fehlen beider B-Vitamine resultierte dabei in einer Verminderung des Tumorwachstums. Wie sich in neueren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe ergab, reagiert das zweite bei FORTMEYER 'response' zeigende Mammakarzinom auf eine von Nikotinsäure freie Futtermischung mit Minderwachstum des Tumors (TESSERAUX et al., 1985).

Zu Beginn der Diskussion über die eigenen Befunde muß daran erinnert werden, daß die für die eigene Untersuchung zur Verfügung gestellten Mammakarzinome unter dem Gesichtspunkt der Passagierbarkeit nur 6 % des primär vorhandenen Tumormaterials (ca. 300) ausmachten.

Inwieweit nun aber eine mögliche Korrelation zwischen der Passagierbarkeit eines Mammakarzinoms einerseits und der untersuchten "response" auf das Vitamin B6 andererseits besteht, weiß man nicht. So könnten Mammakarzinome allgemein einen weitaus höheren Anteil an "Vit. B6-respondern" aufweisen, als es die Ergebnisse dieser Untersuchung vermuten lassen. Ebenso wäre das Umgekehrte denkbar.

Auf einen nutritiven Pyridoxinmangel reagieren in meinen Untersuchungen drei von neun Mammakarzinomen mit einer deutlichen Wachstumshemmung (Tumoren C.H., J.E. und S.T.). Die oben erwähnte Nahrungskonkurrenz zwischen Tumor und Wirtsorganismus tritt ein, wenn der Tumor jeweils eine Größe von etwa 0,5 cm erreicht hat. Von diesem Zeitpunkt an ist zwischen den Tumorwachstumskurven der Kontrollgruppe und der mangelernährten Gruppe eine deutliche Divergenz zu beobachten.

Trotz dieser offensichtlichen "response" der drei genannten Mammakarzinome auf einen Vitamin B6-Mangel, ist ein Einfluß auf das Anwachsen der Transplantate nicht feststellbar, obwohl mit der Mangelernährung schon 7 Tage vor der Transplantation begonnen wurde. Wie auch bei den Tumoren ohne Vitamin B6-"response" liegen die Angehraten knapp unter 100 %. Die These, daß eine Nahrungskonkurrenz zwischen Tumor und Wirts-

organismus sich erst ab einer bestimmten Größe der Malignome auf deren Wachstumsverhalten auswirkt, erhält dadurch Unterstützung.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, daß das Vitamin B6 im Dickdarm der Maus durch Mikroorganismen synthetisiert werden kann. Vermutlich reicht diese natürliche Quelle hier aus, um bei den Mäusen Mangelerscheinungen zu verhindern und ein Tumortransplantat auch bei erhöhtem Vitamin B6-Bedarf, in der Anfangszeit seines Wachstums zu versorgen. Während die drei Vitamin B6-"responder" unter der Pyridoxin-Mangelernährung ein untereinander ähnliches Wachstumsverhalten zeigen, weist ihre Reaktion auf einen Vitamin B6-Überschuß tumorspezifische Eigenheiten auf. Das Nacktmausfutter (ALTROMIN 1414(R)) enthält bereits eine beträchtliche Menge an Vitamin B6 (s. Tab.2). Sie ist um Einiges höher als der angenommene Bedarf (6 mg pro kg Futter nach WARD, 1969) bzw. bedarfsdeckend (6-15 mg pro kg Futter nach Drepper und Weik, 1972). Die zusätzliche parenterale Gabe des Vitamins vom Tag der Transplantation an erzeugt daher ein extremes Überangebot.

Der Tumor C.H. beantwortet die Behandlung mit einer sofort einsetzenden Wachstumsbeschleunigung. Dagegen zeichnet sich diese Entwicklung beim langsamwüchsigen Malignom J.E. erst in der dritten Woche der Behandlung ab. Beiden Tumoren ist gemeinsam, daß nach Erreichen einer gewissen Größe (ca. 0.5 cm) ihre Wachstumsgeschwindigkeit zunimmt. Der dritte Vitamin B6-"responder" (Tumor S.T.) zeigt den erwarteten

Effekt nach Vitamin B6-Überangebot im Vergleich zum Kontrollfutter nicht. Die über das Futter aufgenommene Menge an Vitamin B6 scheint hier auszureichen, um den Bedarf des Tumors und des Wirtsorganismus völlig zu decken. Zusätzliche parenterale Gaben können das Tumorwachstum daher nicht beschleunigen. Erst in einem neuen Versuchsansatz, diesmal ausgehend von einem Vitamin B6-Mangelfutter, wird nach Injektionen des Vitamin B6 eine deutliche "response" sichtbar. Die Tumorentwicklung unter der Behandlung ist dann gleichzusetzen mit dem eigentlichen ungestörten Wachstum in ausreichend Vit. B6-versorgten Tieren.

Die Versuchsreihe "Vitamin B6 im Überangebot" gab einen deutlichen Hinweis auf den unterschiedlichen quantitativen Bedarf bestimmter Tumoren an diesem Vitamin.

Eine Ausnahme in der Reihe der neun untersuchten Mammakarzinome stellt der Tumor S.I. dar. Dieses sehr langsamwüchsige Malignom zeigt in zwei Versuchsansätzen unter Vitamin B6-Mangelernährung sowohl hinsichtlich der Angehrate, wie auch der weiteren Tumorentwicklung ein atypisches Verhalten. Die bei den Vit. B6-defizienten Nacktmäusen vermehrt auftretende Weißfärbung des Tumors deutet auf dessen schlechte Adaptation im Sinne eines mangelhaften Gefäßanschlusses hin. Im weiteren Verlauf werden dann früher Wachstumsstillstand oder sogar Regressionen beobachtet. Die geringe Anzahl persistierender Transplantate sowie deren Kleinheit verhindern den Vergleich der Versuchsgruppen auf statistisch aussagekräftigem Niveau. Die Zuordnung zu den Tumoren mit "B6-response"

gründet sich daher in erster Linie auf Ergebnisse der histologischen Untersuchungen. Hier zeigen sich in den Präparaten von Tumoren aus Vitamin B6-defizient ernährten Tieren nur einzelne Inseln von Tumorzellen in flächenhaft konfluierenden Nekrosezonen. Dagegen weisen die Malignome aus Kontrolltieren jeweils große Anteile tumoröser Zellen mit erhöhter Mitoserate, dabei aber nur einzelne und nur fokale Nekrosen auf.
In den histologischen Bildern der übrigen Tumorträger unter Vit. B6-Mangel kann keinerlei Unterschied zu den Präparaten von Kontrolltieren gesehen werden. Dies gilt besonders für die übrigen drei Vitamin B6-"responder" (Tumoren C.H., J.E., S.T.).

In zwei Experimenten mit dem Vit. B6-Mangelfutter werden Zystenbildungen in den Tumoren beobachtet. Sie scheinen bei den Tumoren der Kontrolltiere verstärkt aufzutreten. Um hier ein vorgetäuschtes Zellwachstum auszuschließen werden die Malignome bei Versuchsende entnommen und einer Gefriertrocknung unterzogen. Das Verhältnis der Trockenmassen für die jeweiligen Vergleichsgruppen weicht jedoch nicht von dem der frisch entnommenen Tumoren ab. Auf diese Weise können in beiden Fällen die Ergebnisse der Tumormessungen verifiziert werden.

Um den möglichen Einfluß des Vitamin B6-Gehaltes der Nahrung auf die allgemeine Lebenserwartung der tumortragenden Nackt-

mäuse zu klären, wird in zwei Versuchen das natürliche Absterben der Vit. B6-mangelernährten Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren festgestellt. In beiden Untersuchungen sterben die letzten der defizient versorgten Mäuse um den 60. Tag p.tr. Während die Kontrolltiere der einen Untersuchung ähnliche Absterberaten aufweisen, überleben im anderen Versuch vier von neun Tieren den genannten Zeitraum. Nach diesen Ergebnissen kann man vermuten, daß die Ernährung mit einem Vitamin B6-Mangelfutter die Lebenserwartung der tumortragenden Nacktmäuse nicht von vornherein verringert.

Die Produktion von Vitamin B6 über die Darmflora und seine Verfügbarkeit für die Maus wurde bereits erwähnt. Die hier anfallende Menge ist nicht genau quantifizierbar, jedoch ist ein Teil des in der Nahrung fehlenden Pyridoxins auf diesem Wege zu ersetzen. Möglicherweise trägt er dazu bei, die wichtigsten Vit. B6-abhängigen Stoffwechselfunktionen zu erhalten.

Eine Untersuchung der Absterberaten Pyridoxin-überversorgter Tiere zeigt dagegen, daß die Kondition der tumortragenden Mäuse und damit ihre Lebenserwartung durch zusätzliche Vitamin B6-Gaben zu steigern waren.

Die Ergebnisse von HELSON et al. (1983) gaben uns die Anregung, in einem Versuch den Effekt täglicher Vitamin E-Gaben auf einen Tumor mit Vit."B6-response" (Mammakarzinom S.T.) zu untersuchen. Die Autoren hatten an einem menschlichen Neuroblastom, das auf Vit. B6-Gaben mit einer Wachstumsbeschleunigung reagierte, nach der Applikation von Vitamin E einen Anti-

tumoreffekt gesehen. Wie in diesen Versuchen verwenden auch wir das dl-α-Tokopherol-acetat (Ephynal(R)). Der von Helson et al. gesehene Effekt tritt beim Mammakarzinom S.T. nicht ein. Die Tumoren auf den Vitamin E-behandelten Mäusen zeigen im Gegenteil vermehrtes Wachstum und erreichen so Größen und Gewichte, die jene auf den Kontrolltieren deutlich übersteigen ($p = < 0.05$). Darüber hinaus werden toxische Erscheinungen, ebenfalls im Gegensatz zu den Beobachtungen von HELSON et al. nicht gesehen. Vielmehr weisen die Tiere erhöhte Vitalität auf. In diesem Zusammenhang müssen drei Punkte genannt werden, in denen sich die Versuche von HELSON et al. und die eigene Versuchsanordnung unterscheiden: 1. die Tumorart, 2. die Dosis und 3. der Applikationsort.

An zwei der als "Vitamin B6-responder" gefundenen Mammakarzinomen wird in einem weiteren Versuchsansatz die Wirkung eines Vitamin B6-Antagonisten auf die Tumorentwicklung geprüft. Hierzu wird den tumortragenden Tieren der dem Pyridoxin strukturähnliche Antagonist Isonikotinsäurehydrazid täglich in relativ hoher Dosierung verabreicht. SEVIGNY und Mitarbeiter (1966) nahmen eine konkurrierende Wirkung dieser chemischen Verbindung zum Vitamin B6 an. Sie stellten fest, daß bei Ratten der Pyridoxalgehalt in Blutplasma, Leukozyten und Muskulatur durch INH-Gaben verringert wird, in der Leber jedoch ansteigt. Die Abnahme des Pyridoxalgehaltes in den Leukozyten und im Blutplasma war dabei durch eine Vitamin B6-Mangelernährung nicht weiter zu steigern.

Aufgrund dieser Befunde werden die Tiere in den eigenen Untersuchungen normal ernährt (15 mg Vit.B6 / kg Futter). Bei zugleich guter Verträglichkeit der Behandlung kann eine Hemmung des Tumorwachstums nicht beobachtet werden. Das Ausbleiben eines solchen wachstumshemmenden Effektes des INH auf Tumoren mit Vitamin B6-"response" könnte mit der möglichen Spezifität seiner Wirkungsweise erklärt werden. So wäre es denkbar, daß durch INH nur ein Teil der Coenzymfunktionen des Pyridoxins aufgehoben wird. Dafür spricht auch die Feststellung von ROSEN und Mitarbeitern (1964), daß die Symptome und die biochemischen Veränderungen, die an Tieren durch eine Vitamin B6-Mangelernährung erzeugt werden können, sich von denen unterscheiden, welche mit einem der Vitamin B6-Antagonisten hervorgerufen werden.

In unserer Arbeitsgruppe wird derzeit versucht, mit einem weiteren strukturähnlichen Vitamin B6-Antagonisten, das Wachstum der Vitamin B6-"response"-zeigenden Tumoren zu hemmen. Ausgehend von einer Pyridoxin-Mangelernährung kommt hierbei das 4-Deoxypyridoxin zur Anwendung.

Im Zusammenhang mit den Untersuchungsergebnissen von FORTMEYER (1981a) sind auch die z.Zt. laufenden Versuche zu sehen, den Effekt des Nikotinsäureamids auf die Entwicklung bestimmter Mammakarzinome zu klären. Wie oben erwähnt, sind hier bereits erste Erfolge zu verzeichnen.

Es bleibt die Frage, ob die Beeinflußbarkeit des Wachstums von

bestimmten Tumoren durch einen Vitamin B6-Mangel eine direkte Folge der Abwesenheit dieses Vitamins in dem Futter ist. Denkbar wäre auch, daß andere Faktoren eine Rolle spielen, die sich erst als Folge einer Mangelsituation ergeben.

Es ist aus den Erkenntnissen über die nutritiven Bedürfnisse menschlicher Malignome nicht gerechtfertigt, einen direkten klinischen Nutzen zu erwarten. Die Tumoren zeigen zu unterschiedliche Bedürfnisse und selbst innerhalb einer Tumorart zu individuelle Reaktionen. So ist es nicht möglich, ihre nutritiven Besonderheiten durch eine entsprechende Änderung der Patientenernährung in der Therapie zu nutzen.

Das Vitamin B6 spielt eine unstreitbar wichtige Rolle bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung eines funktionsfähigen Immunsystems. Ein durch Vit. B6-Mangel möglicherweise etwas gehemmtes Tumorwachstum ist aber weniger bedeutsam, als eine gute Immunkompetenz. Sie könnte eine Metastasierung verhindern und die Belastbarkeit des Patienten unter einer Chemotherapie steigern.

5. Zusammenfassung

Zehn menschliche (9 Mammakarzinome und 1 Blasenpapillom) und auf nu/nu-Mäuse passagierbare Tumoren wurden auf ihre Beeinflußbarkeit durch Vitamin B6 hin untersucht. Dabei reagierten 4 Mammakarzinome in der Weise, daß ihre Proliferationsrate im nutritiv erzeugten Vitamin B6-Mangel vermindert war. Auf der anderen Seite zeigten sie nach der Gabe von Vitamin B6 im Überschuß eine Wachstumssteigerung. Die Angehrate der Tumortransplantate sowie das Überleben tumorbesetzter Mäuse wurden durch das Vitamin offensichtlich nicht signifikant beeinflußt. Im Schrifttum fanden sich Anhaltspunkte dafür, daß bei Vitamin B6-"response"-zeigenden Tumoren einerseits das Vitamin E und andererseits aber auch der Vitamin B6-Antagonist INH einen hemmenden Effekt auf das Tumorwachstum haben können. Die eigenen experimentellen Untersuchungen konnten dies nicht bestätigen.

Die Befunde werden mit Berichten über experimentelle und klinische Beobachtungen verglichen und diskutiert.

Summary

The influence of vitamin B6 on ten human tumors (9 mammary carcinomas and 1 papilloma of the bladder) was examined. These tumors had been kept in passages on nu/nu-mice. Four of the mammary carcinomas showed a 'vitamin B6-response'. That is to say that their proliferation rate during a nutritive lack of vitamin B6 was reduced. On the other hand, when administered an excessive dose of vitamin B6 they reacted with an increase in growth. The successful growth of the tumor transplants or the survival of mice bearing tumor inplants was not significantly changed.

Previous literature gave indications that the growth rate of 'vitamin B6-response tumors' can be affected by vitamin E on the one hand, or by the vitamin B6-antagonist INH on the other. My research in this field showed negative results.

The findings are compared with reports about experimental and clinical observations and are discussed.

6. Literaturverzeichnis

ABUL-HAJJ,Y.J., KELLIHER,M. (1982):
Failure of ascorbic acid to inhibit growth of transplantable and dimethylbenzanthracene induced rat mammary tumors.
Cancer Lett., 17 : 67-73

ADDINK,N.W.H., FRANK,L.J.P. (1959):
Remarks apropos of analysis of trace elements in human tissue.
Cancer, 12 : 544-551

BADER,A., FORTMEYER,H.P., LAPP,CH., BASTERT,G. (1981):
Zum Wachstumsverhalten menschlicher Malignome nach Transplantation auf nu/nu-Mäuse. I. Abhängigkeit vom Alter der Empfängertiere.
Z. Versuchstierk., 23 : 161-168

BAKER,E.M., CANHAM,J.E., NUNES,W.T., SAUBERLICH,H.E., Mc DOWELL,M.E. (1964):
Vit. B6 requirement of adult men.
American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 15 No. 2 : 59-66

BARR,D.H., HARRIS,J.W. (1973):
Growth of P-338 Leukemia as an ascites tumor in zinc deficient mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 144 : 284-287

BASTERT,G. (1977):
Heterotransplantation menschlicher Tumoren, vorzugsweise Mammakarzinome, auf thymusaplastische nu/nu-Mäuse. Ein wissenschaftliches und klinisches Testmodell.
Habil.-Schrift Frankfurt/Main

BASTERT,G. (1981):
Human mammary tumors in athymic rodents.
In: G. BASTERT, H.P. FORTMEYER, H. SCHMIDT-MATTHIESEN (Hsg.):
Thymus Aplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology.
G. Fischer Verl., Stuttgart, New York

BASTERT,G., FORTMEYER,H.P., EICHHOLZ,H., MICHEL,R.-TH., Huck,R., SCHMIDT-MATTHIESEN,H. (1981):
Human breast cancer in thymusaplastic nude mice.
In: G. BASTERT, H.P. FORTMEYER, H. SCHMIDT-MATTHIESEN (Hsg.):
Thymus Aplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology.
G. Fischer Verl., Stuttgart, New York

BELL,E.D., BULBROOK,R.D., HAYWARD,J.L., TONG,D. (1975):
Tryptophan metabolism and recurrence rates of patients with breast cancer after mastectomy.
Acta Vit. Enzymol., 29 : 104-107

BIEHL,J.P., VILTER,R.W. (1954):
Effect of isoniazid on Vit. B6 metabolism. It's possible significance in producing isoniazid neuritis.
Proc. Soc. Exper. biol. Med., 85 : 389

BJELKE,E. (1975):
Dietary Vitamin A and human lung cancer.
Int. J. Cancer, 15 : 561-565

BOGDEN,A.E., KELTON,D.E., COBB,W.R., ESBER,H.J. (1978):
A rapid screening method for testing chemotherapeutic agents against human tumor xenografts.
In: D.P. HOUCHENS, A.A. OVEJERA (Hsg.):
Proc. Symp. Use of Athymic (Nude) Mice in Cancer Research.
G. Fischer Verl., Stuttgart, New York

BOUTWELL,R.K., VERMA,A.K. (1983):
Mechanisms of carcinogenesis and the role of retinoids.
Abstract: Symposium on Vitamins, Nutrition and Cancer. Denver, Colorado

BROWN,R.R., PRICE,J.M., SATTER,E.J., WEAR,J.B. (1960):
The metabolism of tryptophan in patients with bladder cancer.
Acta Unio. Intern. contra Cancrum, 16 : 299-303

BROWN,R.R., PRICE,J.M., FRIEDELL,G.H., BURNEY,S.W. (1969):
Tryptophan metabolism in patients with bladder cancer.
Geographical differences .
J. Nat. Cancer Inst., 43 : 295-301

BROWN,R.R., FRIEDELL,G.H., LEKLEM,J.E. (1972):
Tryptophan metabolism in patients with bladder cancer of occupational etiology.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 33 : 217-222

CAMERON,E., PAULING,L. (1976):
Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer.
Proc. nat. Acad. Sci. USA, 73 : 3685-3689

CARROLL,K.K., KHOR,H.T. (1971):
Effects of level and type of dietary fat on incidence of mammary tumors induced in female Sprague-Dawley rats by 7,12-dimethylbenz(2)anthracene.
Lipids, 6 : 415-420

CARROLL,K.K., KHOR,H.T. (1975):
Dietary fat in relation to tumorigenesis.
Proc. Biochem. Pharmacol., 10 : 308-353

CHOW,C.K. (1979):
Nutritional influence on cellular antioxidant defense systems.
Am. J. Clin. Nutr., 32 : 1066-1081

CHU,E.W., MALMGREN,R.A. (1965):
An inhibitory effect of vitamin A on the induction of tumors of forestomach and cervix in the Syrian hamster by carcinogenic polycyclic hydrocarbons.
Cancer Res., 25 : 884-895

COHEN,S.M., WITTENBERG,J.F., BRYAN,G.T. (1976):
Effect of Avitaminosis A and Hypervitaminosis A on urinary bladder carcinogenicity of N-(4-(5-Nitro-2-furyl)-2-Thiazolyl)-formamide.
Cancer Res., 36 : 2334-2339

COOK,M.G., McNamara,P. (1980):
Effect of dietary vitamin E on dimethylhydrazine-induced colonic tumors in mice .
Cancer Res., 40 : 1327-1331

CREAGAN,E.T., MOERTEL,C.G., O'FALLON,J.R., SCHUTT,A.J., O'CONNEL,M.J., RUBIN,J., FRYTAK,S. (1979):
Failure of high-dose vitamin C therapy to benefit patients with advanced cancer .
New Engl. J. Med., 301 : 687-690

DAVIS,H.L., BROWN,R.R., LEKLEM,J., CARLSON,I.H. (1973):
Tryptophan metabolism in breast cancer. Correlation with urinary steroid excretion.
Cancer, 31 : 1061-1064

De WYS,W., PORIES,W.J., RICHTER,M.C., STRAIN,W.H. (1970):
Inhibition of Walker 256 carcinosarcoma growth by dietary zinc.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 135 : 17-22

DRASAR,B.S., IRVING,D. (1973):
Environmental factors and cancer of the colon and breast.
Br. J. Cancer, 27 : 167-172

DREPPER,K., WEIK,H. (1972):
Versuchstierernährung, Schriftenreihe Versuchstierkunde 1.
Verl. Paul Parey, Berlin und Hamburg

DUNCAN,J.R., DREOSTI,I.E., ALBRECHT,C.F. (1974):
Zinc intake and growth of a transplanted hepatoma induced by 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene in rats.
J. Nat. Cancer Inst., 53 : 277-278

EATON,G.J., OUTZEN,H.C., CUSTER,R.P., JOHNSON,F.N. (1975):
Husbandry of the 'nude' mouse in conventional and germfree environments.
Lab. Anim.. Sc., 23 : 309

EDIGER,R., GIOVANELLA,B.C. (1978):
Current knowledge of breeding and mass production of the nude mouse.
In: J. Fogh, B.C. GIOVANELLA (Hsg.):
The nude mouse in Experimental and Clinical Research.
Academic Press New York, San Francisco, London

EPSTEIN,A.L. (1981):
Intracranial heterotransplantation of human hematopoetic tumors in the nude, athymic mouse.
In: G. BASTERT, H.P. FORTMEYER, H. SCHMIDT-MATTHIESEN (Hsg.):
Thymus Aplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology.
G. Fischer Verl., Stuttgart, New York

EPSTEIN,A.L., KAPLAN,H.S. (1974):
Biology of the human malignant lymphomas. I. Establishment in continous cell culture and heterotransplantation of diffuse histiocytic lymphomas.
Cancer, 34 : 1851

EPSTEIN,S.S., JOSHI,S., ANDREA,J., FORSYTH,J., MANTAL,N. (1967):
The null effect of antioxidants on the carcinogenicity of 3,4,9,10-dibenzpyrene to mice.
Life Sci. 6 : 225-233

FERRER,J.F., MIHICH,E. (1967):
Dependence of regression of 'Sarcoma 180' in vitamin B6-deficient mice upon the immunological competence of the host.
Cancer Res., 27 : 456-461

FLANAGAN,S.P. (1966):
'Nude', a new hairless gene with pleiotropic effects in the mouse.
Res. Camb., 8 : 295

FOGH,J., ORFEO,T., TISO,T., FOGH,J.M., SHARKEY,F.E. (1981):
Analysis of human tumor growth in nude mice.
In: N.D. REED (Hsg.):
Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., Stuttgart, New York

FORTMEYER,H.P. (1981a):
Untersuchungen zu den besonderen nutritiven Bedürfnissen thymusaplastischer Mäuse (nu/nu), wie zur Bedeutung einer standardisierten Ernährung für die Ergebnisse onkologischer Arbeiten an diesen Versuchstieren.
Habil.-Schrift Frankfurt/Main

FORTMEYER,H.P. (1981b):
Thymusaplastische Maus (nu/nu). Thymusaplastische Ratte (rnu/rnu). Haltung, Zucht, Versuchsmodelle.
Schriftenreihe Versuchstierkunde 8, Verl. Paul Parey, Berlin und Hamburg

FORTMEYER,H.P., BASTERT,G. (1977):
Breeding and keeping of nu/nu mice.
Zschr. Versuchstierkunde, 19 : 339

FORTMEYER,H.P., BASTERT,G. (1981):
Breeding and maintenance of nu/nu mice and rnu/rnu rats.
In: G. BASTERT, H.P. FORTMEYER, H. SCHMIDT-MATTHIESEN (Hsg.):
Thymus Aplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology.
G. Fischer Verl., Stuttgart, New York

FORTMEYER,H.P., WIRTH,H., SKRDLIK,V., NOHROUDI,M.G. (1981):
Eine Diät für thymusaplastische Mäuse und Ratten.
Zschr. Versuchstierkunde, 23

FORTMEYER,H.P., BADER,A., MENNINGER,K., BASTERT,G. (1982):
Zum Wachstumsverhalten menschlicher Malignome nach Transplantation auf nu/nu-Mäuse.
Zschr. Versuchstierkunde, 24 : 139-148

GAILANI,S., MURPHY,G., KENNY,G., NUSSBAUM,A., SILVERNAIL,P. (1973):
Studies on tryptophan metabolism in patients with bladder cancer.
Cancer Res., 33 : 1071-1077

GALLIE,B.L., CHEW,E.Y., HO,L., PHILLIPS,R.A. (1981):
Retinoblastoma in the eyes of nude mice: quantitative assessment of therapy.
In: N.D. Reed (Hsg.):
Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice
G. Fischer Verl. New York, Stuttgart

GERSHWIN,M.E., CASTLES,J.J. (1981):
T cell differentiation and autoimmune phenomena in congenitally athymic (nude) New Zealand mice.
In: N.D. REED (Hsg.):
Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice
G. Fischer Verl. New York, Stuttgart

GIOVANELLA,B.C., YIM,S.O., STEHLIN,J.S., WILLIAMS,L.J.jr. (1972):
Development of invasive tumors in the nude mouse after injection of cultured human melanoma cells.
J. Natl. Cancer Inst., 48 : 1531

GIOVANELLA,B.C., YIM,S.O., MORGAN,A.C., STEHLIN,J.S., WILLIAMS,L.J.jr. (1973):
Metastases of human melanoma transplanted in 'nude' mice.
J. Natl. Cancer Inst., 50 : 1051

GIOVANELLA,B.C., STEHLIN,J.S. (1974):
Assessment of malignant potential of cultured cells by injection in 'nude' mice.
In: J. RYGAARD, C.O. POVLSEN (Hsg.):
Proc. First Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., Stuttgart

GIOVANELLA,B.C., FOGH,J. (1978):
Present and future trends in investigations with the nude mouse as a recipient of human tumor transplants.
In: J. FOGH, B.C. GIOVANELLA (Hsg.):
The Nude Mouse in Experimental and Clinical Research.
Academic Press, New York, San Francisco, London

GIOVANELLA,B.C., SHEPARD,R.V. (1982):
Effect of caloric restriction on the growth of human tumors heterotransplanted in nude mice.
In: Experimental and Clinical Research, Vol. 2.
Academic Press, New York, San Francisco, London

GULLINO,P.M., EDIGER,R.D., GIOVANELLA,B.C., MERCHANT,B., OUTZEN,H.C., REED,N.D., WORTIS,H.H. (1976):
Guide for the care and use of the nude (thymus deficient) mouse in bio-medical research.
Institute of Laboratory Animal Resources Monograph, Committee on Care and Use of the 'Nude' Mouse, National Research Council, National Academy of Sciences. ILAR News 16, M 3

HELSON,L. (1982):
Vitamin B6 and Human Neuroblastoma (N.B.).
First Intern. Conf. on the Modulation and Mediation of Cancer by Vitamins, Tuscon (Ariz.)

HELSON,L., HELSON,C., DAS,S.K., RUBINSTEIN,R. (1978):
Biochemistry and chemotherapy of human neural tumors in nude mice.
In: D.P. HOUCHENS, A.A. OVEJERA (Hsg.):
Proc. Symp. on the Use of Athymic (Nude) Mice in Cancer Research.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

HELSON,C., HELSON,L. (1981):
The bone and eye as additional sites for tumor heterotransplants in nude mice.
In: N.D. REED (Hsg.):
Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

HELSON,L., VERMA,M., HELSON,C. (1983):
Vitamin E and Human Neuroblastoma. Modulation and Mediation of Cancer by Vitamins.
Karger, Basel

HETHERINGTON,C.M., HEGAN,M.A. (1975):
Breeding nude (nu/nu) mice.
Lab. Anim.,9:19

HILLGARD,L.A., ABRAHAM,S. (1979):
Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on growth of mammary adenocarcinomas in mice and rats.
Cancer Res., 39 : 4430-4437

HOPKINS,G.J., WEST,C.E. (1977):
Effect of dietary polyunsaturated fat on the growth of a transplantable adenocarcinoma in C3HA vy f B-mice.
JNCI, 58 : 753-756

IKEDA,R.M., GERSHWIN,M.E., SHIFRINE,M., KAWAKAMI,T.G., (1978):
The kinetics and radiobiology of heterotransplanted human tumors in nude mice.
In: D.P. HOUCHENS, A.A. OVEJERA (Hsg.):
Proc. Symp. on the Use of Athymic (Nude) Mice in Cancer Research.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

IP,C., SINHA,D.K. (1981):
Enhancement of mammary tumorigenesis by dietary selenium deficiency in rats with a high polyunsaturated fat intake.
Cancer Res., 41 : 31-34

JENSEN,O.A., EGEBERG,J., EDMUND,J. (1973):
The effect of a phenylalanine-tyrosine low diet on the growth and morphology of transplantable malignant melanomas of the Syrian golden hamster.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A., 81 : 559-568

JOSE,D.G., GOOD,R.A. (1973):
Quantitative effects of nutritional protein and caloric deficiency upon immune responses to tumors in mice.
Cancer Res., 33 : 807-812

KAMEYA,T., SHIMOSATO,Y., HAYASHI,H., TSUMURAYA,M. (1977):
Growth and differentiation of hormon-producing human tumors in nude mice.
In: T. NOMURA et al. (Hsg.):
Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

KARK,J.D., SMITH,A.H., SWITZER,B.R., HAMES,C.G. (1981):
Serum-Vitamin-A (retinol), a cancer incidence in Evans County, Georgia.
JNCI, 66 : 7-16

KIDWELL,W.R., MONACO,M.E., WICHA,W.S., SMITH,G.S. (1978):
Unsaturated fatty acid requirements for the growth and survival of a rat mammary tumor cell line.
Cancer Res., 38 : 4091-4100

KNAPP,A. (1961):
Tryptophanbelastung und Vitamin B6-Mangel.
Das deutsche Gesundheitswesen, 22 : 993-994

KUSTERS,G. (1984):
Menschliche Tumore auf Nacktmäusen (NMRI/nu-nu) im Energiedefizit.
Inaugural Dissertation an der
Ludwig-Maximilians-Universität,München

LEE,C., CHEN,C. (1979):
Enhancement of mammary tumorigenesis in rats by vitamin E deficiency (abtract).
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 20 : 132

LEKLEM,J.E., BROWN,R.R., POTERA,C., BECKER,D.S. (1979):
A Role for Vitamin B6 in Cancer.
In: J. van EYS, M.S. SEELIG, B.L. NICHOLS (HSG.):
Nutrition and Cancer.
S. P. Medical and Scientific Books, New York, London

LOOR,F, ROELANTS,G.E. (1974):
High frequency of T Lineage Lymphocytes in nude mouse spleen.
Nature (Lond.), 251 : 229

LOOR,F., ROELANTS,G.E. (1975):
Immunofluorescence studies of a possible prethymic T-cell differentiation in congenitally athymic (nude) mice.
Ann. N. Y. Accad. Sci., 254 : 226

MASKE,H. (1957):
Untersuchungen über einen Test zum Nachweis des Vitamin B6-Mangels.
Klin. Wochenschrift, 35 : 561-565

MATHEWS-ROTH,M.M. (1982):
Antitumor activity of ß-carotene, canthaxanthin and phytoene.
Oncology, 39 : 33-37

MATTERN,J., WAYSS,K., HAAG,D., KAUFMANN,M., TOOMES,H., VOLM,M. (1981):
The growth of human lung tumors in nude mice.
In: G. BASTERT, H.P. FORTMEYER, H. SCHMIDT-MATTHIESEN (Hsg.):
Thymus aplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

MAYO,J.G. (1978):
Various systems for rearing nude mice and utilizing them in the laboratory.
In: D.P. HOUCHENS, A.A. OVEJERA (Hsg.):
Proc. Symp. on the Use of Athymic (Nude) Mice in Cancer Research.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

McCONNELL,K.P., BROGHAMER,W.L., jr., BLOTCKY,A.J., HURT,O.J. (1975):
Selenium levels in human blood and tissues in health and diseases.
J. Nutr., 105 : 1026-1031

McCONNELL,K.P., JAGER,R.M., BLAND,K.J., BLOTCKY,A.J. (1980):
The relationship of dietary selenium and breast cancer.
J. Surg. Oncol., 15 : 67-70

McMICHAEL,H. (1965):
Inhibition of growth of Shope rabbits papilloma by hypervitaminosis A.
Cancer Res., 25 : 947-955

McQUILTY,J.T., jr., De WYS,W.D., MONACO,L., STRAIN,W.H., ROB,C.G., APGAR,J., PORRES,W.J. (1970):
Inhibition of tumor growth by dietary zinc deficiency.
Cancer Res., 30 : 1387-1390

MEDINA,D. (1982):
Selenium and murine mammary tumorigenesis.
Cancer Bull., 34 : 162-165

MEDINA,D., SHEPHERD,F. (1980):
Selenium-mediated inhibition of mouse mammary tumorigenesis.
Cancer Lett., 8 : 241-245

MICHEL,R.-TH., BASTERT,G., FORTMEYER,H.P., NORD,G.,
SCHMIDT-MATTHIESEN,H. (1978):
Effect of ablative, additive and anti-estrogen (Tamoxifen)
treatment on the tumor growth of transplanted breast cancers
in nude mice.
Acta endocrinol., 87 : Suppl. 215, 141

MICHEL,R.-TH., BASTERT,G., FORTMEYER,H.P., EICHHOLZ,H.,
SCHMIDT-MATTHIESEN,H. (1981):
Hormonal and combined hormonal-cytostatic drug therapy of
human mammary carcinomas after heterotransplantation into
nu/nu mice.
In: G. BASTERT, H.P. FORTMEYER, H. SCHMIDT-MATTHIESEN (Hsg.):
Thymus aplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

MIGLIOZZI,J.A. (1977):
Effect of ascorbic acid on tumor growth.
Br. J. Cancer, 35 : 448-453

MIHICH,E., NICHOL,C.A. (1959):
The effect of pyridoxine deficiency on Mouse Sarkoma 180.
Cancer Res., 19 : 279-284

MOON,R.C. (1983):
Chemoprevention of Experimental Cancer in animals. IIT Research Institute, Chicago, IL 60616
Abstract: Symposium on Vitamins, Nutrition and Cancer.
Denver, Colorado

MORRIS,H.P. (1947):
Effects on the Genesis and Growth of Tumors associated with Vitamin intake.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 49 : 119-140

MULAY,J.L., ROY,R., KNOX,B.E., SUHR,N.H., DELANEY,W.E. (1971):
Trace-metal analysis of cancerous and noncancerous human tissue.
J. Nat. Cancer Inst., 47 : 1-11

NARAYAN,K.A. (1970):
Vitamin E deficiency and chemical carcinogenesis.
Experientia, 26 : 840-841

OHSAWA,N., UEYAMA,Y., MORITA,K., KONDO,Y. (1977):
Heterotransplantation of human functioning tumors to nude mice.
In: T. NOMURA et al. (Hsg.):
Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

OMURA,H., TOMITA,Y., NAKAMURA,Y., MURAKAMI,H. (1974):
Antitumor potentiality of some ascorbate derivatives.
J. Fac. Agric., 18 : 181-184

OVEJERA,A.A., TIMM,F.M., HOUCHENS,D.P., BARKER,A.D. (1978):
Nude mouse facility designed for large-scale drug evaluation and other cancer research activities.
In: D.P. HOUCHENS, A.A. OVEJERA (Hsg.):
Proc. Symp. on the Use of Athymic (Nude) Mice in Cancer Research.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

PANTELOURIS ,E.M. (1968):
Absence of the thymus in a mouse mutant.
Nature (Lond.), 217 : 370

PANTELOURIS,E.M., LINTERN-MOORE,D. (1978):
Physiological studies on the nude mouse.
In: J. FOGH, B.C. GIOVANELLA (Hsg.):
The Nude Mouse in Experimental and Clinical Research.
Academic Press, New York, San Francisco, London

POILEY,S.M., OVEJERA,A.A., OTIS,A.P., REEDER,C.R. (1974):
Reproductive behavior of athymic nude (nu/nu-BALB/c/A/BOM Cr) mice in a variety of environments.
In: J. RYGAARD, C.O. POVLSEN (Hsg.):
Proc. First Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., Stuttgart

POSWILLO,D.E., COHEN,B. (1971):
Inhibition of carcinogenesis by zinc.
Nature, 231 : 447-448

POTERA,C., ROSE,D.P., BROWN,R.R. (1977):
Vitamin B6 deficiency in cancer patients.
Am. J. Clin. Nutr., 30 : 1677-1679

POVLSEN,C.O. (1981):
Heterotransplantation of human gastrointestinal tumors to nude mice.
In: G. BASTERT, H.P. FORTMEYER, H. SCHMIDT-MATTHIESEN (Hsg.):
Thymus aplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

POVLSEN,C.O., RYGAARD,J. (1971):
Heterotransplantation of human adenocarcinoma of the colon and rectum to the mouse mutant nude. A study of nine consecutive transplantations.
Acta path. microbiol. scand., Sect. A, 79 : 159

PRASAD,K.N., RAMA,B.N. (1983):
Modification of the Effect of Pharmacological Agents on Tumor Cells in Culture by Vitamin C and E.
Modulation and Mediation of Cancer by Vitamins.
Karger, Basel, pp. 244-257

PRICE,J.M., BROWN,R.R. (1962):
Studies on the etiology of carcinoma of the urinary bladder.
Acta Unio. Intern. contra Cancrum, 23 : 684-688

REDDY,B.S., NARISAWA,T., VUKUSICH,D., WEISBURGER,J.H.,
WYNDER,E.L. (1976):
Effect of quality and quantity of dietary fat and
dimethylhydrazine in colon carcinogenesis in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 151 : 237-239

REDDY,B.S., COHEN,L.A., McCOY,G.D., HILL,P.,
WEISBURGER,J.H., WYNDER,E.L. (1980):
Nutrition and its relationship to cancer.
Adv. Cancer Res., 32 : 237-345

REDDY,B.S., HIROTA,N., KATAYAMA,S. (1982):
Effect of dietary sodium ascorbate on 1,2-dimethylhydrazine-
or methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in rats.
Carcinogenesis, 3 : 1097-1099

REID,L.M., SHIN,S. (1978):
Transplantation of heterologous endocrine tumor cells in
nude mice.
In: J. FOGH, B.C. GIOVANELLA (Hsg.):
The Nude Mouse in Experimental and Clinical Research.
Academic Press, New York, San Francisco, London

REID,L.M., HOLLAND,J., JONES,C., WOLF,B., NIWAYAMA,G., WILLIAMS,R., KAPLAN,N.O.,SATO,G. (1978):
Some of the variables affecting the success of transplantation of human tumors into the athymic nude mouse.
In: D.P. HOUCHENS, A.A. OVEJERA (Hsg.):
Proc. Symp. On the Use of Athymic (Nude) Mice in Cancer Research.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

RETTURA,G., SCHITTEK,A., HARDY,M., LEVENSON,S.M., DEMETRION,E., SEIFTER,E. (1975):
Antitumor action of vitamin A in mice inoculated with adenocarcinoma cells.
J. Nat. Canc. Inst., 54 : 1489-1491

ROEBUCK, B.D., YAGER, J.D., jr., LONGNECKER, D.S. (1980):
Dietary promotion of azaserine induced pancreatic carcinogenesis.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 21 : 109

ROMIJN, J.C., OISHI, K., SCHRÖDER, F.H. (1981):
Further characterization of the transplantable human prostatic tumor line - PC 82.
In: G. BASTERT, H.P. FORTHMEYER, H. SCHMIDT-MATTHIESEN (Hsg.):
Thymus aplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

ROSE, D.P. (1967):
Tryptophan metabolism in carcinoma of the breast.
Lancet, 1 : 239 - 241

ROSEN, F., MIHICH, E., NICHOL, C.A. (1964):
Selectiv Metabolic and Chemotherapeutic Effects of Vitamin B6-Antimetabolites.
Vitamins and Hormons, 22 : 609 - 641

RYAN, W.L., SMYTH, H., HINGERTY, D. (1969):
Effects of magnesium and potassium deficiencies on composition and cell growth of ascites tumor cells in vivo.
Life Sci., 8 : 485

RYGAARD, J. (1969):
Immunobiology of the mouse mutant "nude". Preliminary investigations.
Acta. path. microbiol. scand., 77 : 761

RYGAARD, J., POVLSEN, C.O. (1969):
Heterotransplantation of a human malignant tumor to the mouse mutant nude.
Acta. path. microbiol. scand., 77 : 758

RYGAARD, J., FRIIS, C.W. (1974):
The husbandry of mice with congenitally absence of the thymus (nude mice).
Zschr. Versuchstierkunde, 16 : 1

SACHS, L. (1978):
U-Test von WILCOXON, MANN and WHITNEY.
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verl., Berlin, Heidelberg, New York.

SAFFIOTI, U., MONTESANO, R., SELLAKUMAR, A.R. (1967):
Experimental cancer of the lung. Inhibition by vitamin A of the induction of tracheobronchial squamous metaplasia and squamous cell tumors.
Cancer, 20 : 857 - 864

SATO, V.L., WAKSAL, S.D., HERZENBERG, L.A. (1976):
Identification and separation of pre T-cells from nu/nu mice. Differentiation by pre-culture with thymic reticuloepithelial cells.
Cell Immunol., 24 : 173

SAUBERLICH, H.E. (1968):
Active compounds and antagonists.
In.: W. H. SEBRELL, jr., R.S. HARRIS (Hsg.):
The vitamins, Bd. II.
Academic Press, New York

SCHRAUZER, G.N. ISHMAEL, D. (1974):
Effects of selenium and arsenic on the genesis of spontaneous mammary tumors in inbred C3H mice.
Ann. Clin. Lab. Sci., 4 : 441 - 447

SCHRAUZER, G.N., WHITE, D.A., SCHNEIDER, G.J. (1977):
Cancer mortality correlation studies. III. Statistical associations with dietary selenium intakes.
Bioinorgan. Chem., 7 : 23 - 31

SCHWARTZ, A.E., LEDDICOTTE, G.W., FINK, R.W., FRIEDMAN, E.W. (1974):
Trace elements in normal and malignant human breast tissue.
Surgery, 76 : 325 - 329

SEIFTER, E., WONG, F., STRATFORD, F., LEVENSON, S.M., RETTURA, G. (1982):
Vitamin A and ß-carotene: actions in 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) tumor prevention.
Presented at the 183rd National Meeting of the American Chemical Society Division of Medical Chemistry, Las Vegas,
March 28 - April 2

SEVIGNY, S.J., WHITE, S.L., HALSEY, M.L., JOHNSTON, F.A. (1966):
Effect of isoniazid on the loss of pyridoxal phosphate from and its distribution in the body of the rat.
J. Nutr., 88 : 45

SHAMBERGER, R.J., (1971):
Inhibitory effect of vitamin A on carcinogenesis.
J. Nat. Cancer Inst., 47 : 667 - 673

SHAMBERGER, R.J., RUKOVENA, E., LONGFIELD, A.U., TYTKO, S.A., DEODHAR, S., WILLIS, C.E. (1973):
Antioxidants and Cancer. I. Selenium in the blood of normals and cancer patients.
J. Nat. Cancer Inst., 50 : 863 - 870

SHAMBERGER, R.J., TYTKO, S.A., WILLIS, C.E. (1976):
Antioxidants and Cancer. VI. Selenium and age - adjusted human cancer mortality.
Arch. Environ. Health, 31 : 231 - 235

SHARKEY, F.E., FOGH, J.M., HAJDU, S.I., FITZGERALD, P,J., FOGH, J. (1978):
Experience in surgical pathology with human tumor growth in the nude mouse.
In.: J. FOGH, B.C. GIOVANELLA (Hsg.):
The Nude Mouse in Experimental and Clinical Research.
Academic Press, New York, San Francisco, London

SHARKEY, F.E., BAINES-GREBNER, H. (1981):
Acceleration of mitotic activity in human tumors transplanted to nude mice.
In.: N.D. REED (Hsg.):
Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

SHIN, S., REID, L.C., COLBURN, P.C., KADISH, A.S., FLEISCHER, N. (1977):
Development of transplantable functional endocrine tumor lines in nude mice.
In.: T. NOMURA et al. (Hsg.):
Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

SKIPPER, H.E., THOMSON, J.R., SCHABEL, jr., F.M. (1963):
Experimental evaluation of potential anticancer agents. XL.
Quantitative response of the S-180 system to deoxypyridoxine.
Cancer Chemotherapy Rep., 29 : 63

SORDAT, B., FRITSCHE, R., MACH, J.-P., CARREL, S., OZZELLO, L., CERROTINI, J.-C. (1974):
Morphological and functional evaluation of human solid tumors serially transplanted in nude mice.
In.: J. RYGAARD, C.O. POVLSEN (Hsg.):
Proc. First Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., Stuttgart

SORDAT, B., MERENDA, C., CARREL, S. (1977):
Invasive growth and dissemination of human solid tumors and malignant cell lines grafted subcutaneously to newborn nude mice.
In.: T. NOMURA et al. (Hsg.):
Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

SORDAT, B., BOGENMANN, E., LEES, R.K. (1981):
The behavior of human colon carcinoma xenografts in nude mice.
In.: N.D. REED (Hsg.):
Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

STEGMÜLLER, M., MICHEL, R.TH. (1985):
Untersuchung zur möglichen Beeinflussung des Wachstums zweiseitig transplantierter menschlicher Mammakarzinome durch das Versuchssystem der nu/nu-Maus.
Zschr. Versuchstierkunde 28, (im Druck)

STEIN,T. P. (1982):
Tumor induced changes in the host's protein metabolism.
Molecular Interrelation of Nutrition and Cancer.
Raven Press, New York

STILES, C.D., DESMOND, W., CHUMAN, L.M., SATO, G., SAIER, M.H., jr., (1976):
Growth control of heterologous tissue culture cells in the congenitally athymic nude mouse.
Cancer Res., 36 : 1359

SUTOW, W.W., GEHAN, E.A., VIETTI, T.J., FRIAS, A.E., DYMENT, P.G, (1971):
L-asparaginase therapy in children with advanced Leukemia.
Cancer, Res., 28 : 819 - 824

TAGUCHI, T., FUJITA, M., USUGANE, M. (1977):
Heterotransplantation of various human and canine tumors in nude mice.
In.: T. NOMURA et al. (Hsg.):
Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

TESSERAUX, M., TIMM, C., BASTERT, G., FORTMEYER, H.P. (1985):
Zum Wachstumsverhalten von menschlichen Mammakarzinomen auf Nacktmäusen im Nikotinamid-Mangel.
Zschr. Versuchstierkunde 28, (im Druck)

TRYFIATES, G.P. (1976):
Effect of pyridoxine on the growth of Morris hepatoma No. 7288 Ctc and enzyme activity.
Oncology, 33: 209 - 211

UEYAMA, Y., MORITA, K., YOKOYAMA, M., KONDO, Y., TAMAOKI. N., OHSAWA, N., NOMURA, T. (1977):
Establishment and maintenance of human malignant tumors serially transplanted to nude mice.
In.: T. NOMURA et al. (Hsg.):
Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice.
G. Fischer Verl., New York, Stuttgart

USADEL, K.H., SCHWEDES, U., MINNE, H., KLEMPA, I., VLACHYANNIS, J., FORTMEYER, H.P., SCHÖFFLING, K. (1978): Transplantation of human parathyroid adenoma and carcinoma in nude mice.
Acta endocrin., 87: Suppl. 215, 55

VISFELDT, J., POVLSEN, C.O., RYGAARD, J. (1972): Chromosome analyses of human tumors following heterotransplantation to the mouse mutant nude.
Acta path. microbiol. scand., Sect. A, 80 : 169

WACHSTEIN, M., GUDAITIS, A. (1952): Detection of vitamin B6 deficiency. Utilization of an improved method for rapid determination of xanthurenic acid in urine.
Am. J. Clin. Path., 22 : 652

WALD, N., IDLE, M., BOREHARN, J., BAILEY, A. (1980): Low serum-vitamin-A and subsequent risk of cancer: preliminary results of a prospective study.
Lancet, 2 : 813 - 815

WARD, R.J. (1969): The vitamin requirements of laboratory animals.
Nutrition and Disease in experimental Animals.
Baillière, Tindall & Cassell, London : 30

WEIR, D.R., MORNINGSTAR, W.A. (1954):
The effect of pyridoxine deficiency induced by deoxypyridoxine on acute lympnatic leukemia of adults.
Blood, 9 : 173 - 182

YAMAFUGI, K., NAKAMURA, Y., OMURA, H., SUEDA, T., GYOTOKU, K. (1971):
Antitumor potency of ascorbic, dehydroascorbic, or 2,3-diketo-gulonic acid and their action on deoxyribonucleic acid.
Z. Krebsforsch., 76 : 1 - 5

YOUNG, G.A., PARSONS, F.M. (1977):
The effects of dietary deficiencies of magnesium and potassium on the growth and chemistry of transplanted tumors and host tissues in the rat.
Europ. J. Cancer, 13 : 103

Danksagung

Herrn Prof. Dr. W. Wilk danke ich für die freundliche Übernahme und kritische Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Mein herzlichster Dank gilt im besonderen Maße Herrn Priv. Doz. Dr. H. P. Fortmeyer, Leiter der Tierversuchsanlage in Frankfurt/Main für die Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Beratung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche. Seine Anregungen und Diskussionsbeiträge waren für mich von großem Wert.

Herrn Prof. Dr. G. Bastert, Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar, ehemals Frauenklinik der Univ. Frankfurt, danke ich für die Bereitstellung des Tumormaterials.

Herrn Dipl. Chemiker M. Stegmüller, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt/Main danke ich herzlich für seine große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Xanthurensäurebestimmungen, sowie bei der statistischen Auswertung der Versuche.

Besonders danke ich Frau K. Menninger für die gewissenhafte Unterstützung bei der Durchführung des experimentellen Teils der Arbeit.

Lebenslauf

Geboren am 01. 12. 1945 in Bargstedt / Krs. Rendsburg als Sohn des Studienrates Dr. F. Timm und seiner Ehefrau.

1952-Einschulung an der örtlichen Grundschule.

1956 bis 1965-Besuch des staatlichen Gymnasiums in Schleswig und Ablegen der Reifeprüfung.

1965 bis 1967- Dienst bei der Bundeswehr.

1967 bis 1969- Praktikantenzeit in einer Kieler Apotheke.

1969 bis 1975- Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin und Ablegen des Staatsexamens.

1976 bis 1978- Beschäftigung als pharmazeutisch-technischer Assistent in einer Apotheke in Berlin.

1977- Teilnahme am 14. Seminar für Tropen-veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin.

1979 bis 1982 Mitarbeit in tierärztlichen Praxen in Bergisch-Gladbach und Essen.

Seit April 1982- wissenschaftlicher Assistent in der Tierversuchsanlage des Klinikums der J.W. Goethe-Universität in Frankfurt a.M.

Druckerei R. Koczy, Oppenheimer Landstr. 29, 6000 Frankfurt 70, Tel. 069/622191